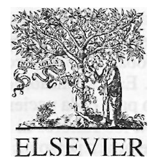
Microbiología médica

Microbiología médica

Patríck R. Murray, PhD
Chief, Microbiology Service
Department of Laboratory Medicine
Natiorial Institutes of Health
Bethesda, Ma.ryland

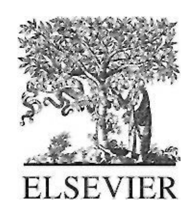
Ken S. Rosenthal, PhD
Proí'cssor
Department of Microbiology and Immunology
\ortheastern Ohio Un'iversities College of Medicine
Rootstown. Ohio

MichaelA. Pfaüer, MO
Professor, Pathology and Epidemiology
Director. Molecular Epidemiology and Eungus Testing Laboratory
Department of Pathology, Carver College of Medicine
University of Iowa College of Medicine
Iowa City, Iowa



Madrid - Ámsterdam - Barcelona - Bcijing - Boston - Filadelfia
Londres - México - Milán - Múnich - Orlando - París - Roma - Sidney - Tokio - Toronto

Es una publicación



Versión en español de la 5.ª edición de la obra en inglés
Medical Microbiology

Revisión:
Alberto Delgado-Iribarren García-Campos
Jefe de Sección de Microbiología. Fundación Hospital Alcorcón
Profesor Asociado de Microbiología. Universidad Rey Juan Carlos

Infanta Mercedes, 90 - 7.ª planta
28020 Madrid, España

An Elsevier Imprint

Producción editorial: *GEA* CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L.L.

ISBN edición original: 0-323-03303-2
ISBN edición española:
ISBN: 978-84-8174-927-4
Depósito legal: M-660-2007
Impreso en España por Gráficas Muriel, S.A.

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En **consecuencia, se recomienda** a **los** lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

A todos aquellos que
utilicen este libro
de texto, para que se
beneficien de su
lectura tanto como
nosotros lo hicimos
al prepararlo

Prefacio

La microbiología médica puede resultar una disciplina desconcertante para quien comienza su estudio. Kl estudiante deberá enfrentarse a un gran número de preguntas al estudiar microbiología. ¿Cómo aprender todos los nombres? ¿Qué agentes infecciosos provocan enfermedades? ¿Por qué? ¿Cuándo? ¿Qué individuos presentan un mayor riesgo? ¿Existe algún tratamiento? Sin embargo, todas estas dudas pueden reducirse a una pregunta esencial: ¿qué información necesito tener que me sea útil para entender cómo diagnosticar y tratar a un paciente que presenta una infección?

Ciertamente existen diversas teorías sobre lo que un estudiante debe conocer y cómo enseñarlo, lo que teóricamente justifica la gran cantidad de libros de texto de microbiología que han inundado las librerías en los últimos años. Aunque no pretendemos disponer del mejor método para enseñar microbiología médica (en realidad, no existe ningún método perfecto), hemos basado las revisiones de esta obra en la experiencia adquirida a lo largo de muchos años de enseñanza a estudiantes, residentes y especialistas en enfermedades infecciosas y también en el trabajo realizado en las cuatro ediciones anteriores. Hemos intentado presentar los conceptos básicos de microbiología de manera sencilla, concisa y destinada a distintos tipos de alumnos. El texto está redactado de una forma sencilla y, esperamos, con explicaciones poco complicadas de las nociones más difíciles. Los **detalles** se resumen en forma de tablas, más que en el propio texto, y con ilustraciones en color para su aprendizaje visual. Los **aspectos más relevantes** se destacan en cuadros para ayudar al estudiante en su **revisión;** y las preguntas exponen los aspectos más importantes de cada capítulo (incluidos los casos clínicos).

El material incluido en esta obra -y, lo que podría ser más importante, el material excluido- puede ser tema de debate, aunque nos hemos basado en la impresión que tenemos de las necesidades prácticas de los estudiantes. De este modo, nos enfrentamos al dilema de que los hallazgos más nuevos y emocionantes no sólo amplían nuestros conocimientos sino que también incrementan la extensión del texto. Nos hemos servido de nuestra experiencia como autores y docentes para incluir en esta obra la información y las explicaciones que creemos más relevantes. Cada capítulo se ha actualizado y ampliado para recoger aportaciones médicas nuevas y relevantes. En cada capítulo hemos tratado de presentar el material que, creemos, resultará útil al estudiante para conocer mejor la importancia de cada uno de los microorganismos y las enfermedades que provoca.

En cada edición de *Microbiología médica* hemos reiinado y actualizado nuestra presentación. Las modificaciones más evidentes de esta edición son la adición de un gran número de cuadros, tablas y fotografías clínicas nuevas. Pensamos que constituyen unos útiles complementos pedagógicos y representan la forma óptima de presentar este complejo material. Hemos reorganizado y ampliado la sección sobre micología en concordancia con el papel cada vez más importante que desempeñan los hongos en las enfermedades infecciosas, en especial en los pacientes inmunodeprimidos. El estudiante también puede consultar información acerca nuevos patógenos recientemente descritos (como SARS, coronavirus, virus de la gripe aviar) y patógenos ya conocidos asociados a nuevos trastornos (p. ej., *Staphylococcus aureus* implicado en la neumonía necrosante adquirida en la comunidad). Por último, el alumno puede acceder a información complementaria en inglés, a través de la página web *Student Consult,* que contiene vínculos a material adicional de referencia, fotografías clínicas y cuestiones prácticas de examen.

Al estudiante

¿Cómo puede el estudiante «digerir» lo que parece constituir un sinnúmero de datos? A primera vista, el éxito en el estudio de la microbiología médica podría depender de la capacidad

de memorizar. Aunque la memorización es un elemento importante de cualquier disciplina médica, la comprensión de los principios básicos y la elaboración de un sistema para almacenar esta información desempeñan una destacada función en el dominio de esta ciencia. Sugerimos que el estudiante se concentre en aprender los datos más importantes **pensando como lo haría un médico.** A continuación debe plantear siete preguntas básicas: ¿quién?, ¿dónde,? ¿cuándo?, ¿por qué?, ¿cuáles?, ¿qué?, y ¿cómo? Por ejemplo: ¿quién presenta riesgo de contraer la infección?, ¿dónde provoca infecciones este microorganismo (tanto en el organismo como en una zona geográfica)?, ¿cuándo reviste importancia el aislamiento del microorganismo?, ¿por qué es capaz de provocar la enfermedad?, ¿qué especies y géneros son importantes desde el punto de vista médico?, ¿qué pruebas diagnósticas deben realizarse?, y ¿cómo debe tratarse la infección? Cada microorganismo detectado debe examinarse de forma sistemática. Es preciso conocer el modo de crecimiento del microorganismo, sus propiedades de virulencia y las enfermedades que causa; comprender la epidemiología de las infecciones, saber qué tipo de muestra debe recogerse y qué pruebas básicas de identificación deben realizarse; y estar familiarizado con las diversas estrategias de prevención y tratamiento. El estudiante debe aprender tres o cuatro palabras o frases asociadas al microorganismo, las cuales estimularán su memoria **(palabras clave),** y deberá organizar los distintos datos en un conjunto lógico. Ha de crear **asociaciones alternativas.** Por ejemplo, en esta obra los microorganismos se presentan siguiendo una estructura taxonómica sistemática (conocida con frecuencia como «desfile de microbios», aunque los autores creemos que constituye la manera más sencilla de presentar los microorganismos). Es conveniente tomar una característica determinada de virulencia (p. ej„ la producción de toxina) o el tipo de enfermedad (p. ej., meningitis) y elaborar una lista de los microorganismos que comparten tal propiedad. Puede imaginarse a un paciente que presente una infección por un microorganismo determinado para elaborar los antecedentes clínicos o bien explicar el diagnóstico a este sujeto y a sus futuros colegas. En otras palabras, no debe intentar simplemente memorizar los hechos página tras página, sino más bien emplear técnicas que estimulen su mente y la predispongan a conocer e interpretar los datos a lo largo del texto.

Ningún libro de texto de esta magnitud tendría éxito sin contar con la colaboración de muchas personas. Agradecemos la valiosa ayuda y apoyo profesional del personal de *Elsevier*, en especial de William Schmitt, Katie Miller, Jamey Stegmaier y Cecelia Bayruns. También deseamos agradecer la ayuda recibida de un gran número de estudiantes y colegas que nos han ofrecido sus consejos y críticas constructivas a lo largo de la fase de elaboración de esta quinta edición de *Microbiología médica*.

Patrick R. Murray, PhD
Ken S. Rosenthal, PhD
Michael A. Pfaller, MD

índice

1. Introducción a la microbiología médica

Sección I:
Principios básicos de la microbiología médica 5

2. Clasificación de las bacterias 7
3. Morfología, síntesis y estructura de la pared celular de las bacterias 11
4. Metabolismo y crecimiento de las bacterias 25
5. Genética bacteriana 35
6. Clasificación, estructura y replicación de los virus 47
7. Clasificación, estructura y replicación de los hongos 67
8. Clasificación, estructura y replicación de los parásitos 75
9. Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano 83
10. Esterilización, desinfección y antisepsia 89

Sección II:
Conceptos básicos de la respuesta inmunitaria 95

11. Elementos de las respuestas protectoras del organismo anfitrión 97
12. Respuesta inmunitaria humoral 109
13. Respuesta inmunitaria celular 121
14. Respuesta inmunitaria a los agentes infecciosos 135
15. Vacunas antimicrobianas 159

Sección **III: Principios generales**
del **diagnóstico de laboratorio** 169

'.6, Principios y aplicaciones microscópicos 171
17, Diagnóstico molecular 177
18, Diagnóstico serológico 183

Sección IV:
Bacteriología 191

19. Mecanismos de la patogenia bacteriana 193
20. Antibióticos 203
21. Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades bacterianas 213
22. *Staphylococcus* y microorganismos relacionados 221
23. *Streptococcus* 237
24. *Enterococcus* y otros cocos grampositivos 259
25. *Bacillus* 265
26. *Listerla* y *Erysipelothríx* 273
27. *Corynebacteríum* y otros bacilos grampositivos 279
28. *Nocardia* y otras bacterias relacionadas 287
29. *Mycobacteríum* 297
30. *Neisseria* y géneros relacionados 311
31. Enterobacteriaceae 323
32. *Vibrio* y *Aeromonas* 339
33. *Campylobacter* y *Helicobacter* 347
34. *Pseudomonas* y microorganismos relacionados 357
35. *Haemophilus* y bacterias relacionadas 367
36. *Bordetella* 377
37. *Brucella* y *Francisella* 383
38. *Legionella* 391
39- Otros bacilos gramnegativos 397
40. Bacilos grampositivos anaerobios formadores de esporas 401
41. Bacterias grampositivas anaerobias no formadas de esporas 415
42. Bacterias gramnegativas anaerobias 421
43. *Treponema, Borrelia* y *Leptospira* 427
44. *Mycoplasma* y *Ureaplasma* 443
45. *Rickettsia* y *Orientia* 449
46. *Ehrlichia, Anaplasma* y *Coxiella* 457
47. Chlamydiaceae 463
48. Papel de las bacterias en la enfermedad 473

Sección V:
Virología **489**

49. Mecanismos de patogenia vírica 491
50. Fármacos antivíricos 503
51. Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades víricas 513
52. Papilomavirus y poliomavirus 523
53. Adenovirus 533
54. Virus herpes humanos 541
55. Poxvirus 565
56. Parvovirus 573
57. Picornavirus 579
58. Coronavirus y noravirus 591
59. Paramixovirus 597
60. Ortomixovirus 609
61. Rabdovirus, filovirus y bomavirus 619
62. Reovirus 627
63. Togavirus y flavivirus 637
64. Bunyaviridae y Arenaviridae 651
65. Retrovirus 657
66. Virus de la hepatitis 675
67. Virus lentos no convencionales: priones 691
68. Papel de los virus en las enfermedades 697

Secciém Yus
Mitología **707**

69. Patogenia de las micosis 709
70. Fármacos antifúngicos 719
71. Diagnóstico de laboratorio de las micosis 733
72. Micosis superficiales y cutáneas 745
73. Micosis subcutáneas 755
74. Micosis sistémicas causadas por patógenos micóticos dimórficos endémicos 765
75. Micosis oportunistas 779
76. Micosis e infecciones seudomicóticas de etiología atípica o desconocida 801
77. Micotoxinas y micotoxicosis 811
78. Función de los hongos en la enfermedad 817

Sección Vil:
Parasitología **821**

79. Patogenia de las parasitosis 823
80. Fármacos antiparasitarios 829
81. Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis 837
82. Protozoos intestinales y urogenitales 847
83. Protozoos sanguíneos y tisulares 861
84. Nematodos 879
85. Trematodos 897
86. Cestodos 907
87. Artrópodos 917
88. Papel de los parásitos en la enfermedad 935

índice alfabético **939**



CAPÍTULO 1

Introducción a la microbiología médica

Desde la última edición de este libro se han descubierto nuevos microorganismos patógenos y las enfermedades que provocan (p. ej., coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo [CoV-SRAS], 7 virus de la gripe aviar H5N1), microorganismos patógenas antiguos que producen nuevas enfermedades (p. ej., el virus de la viruela de los monos) y ataques bioterroristas p. ej.. carbunco). También ha aparecido un gran número le nombres nuevos para microorganismos conocidos a medida que ha aumentado la sofisticación y la capacidad le discriminación de las técnicas empleadas en la clasificación microbiana. Algunos podrían desconfiar de la sabiduría o sensatez de estos adelantos. Finalmente, algunos antibióticos que antes eran muy efectivos en el contexto de la lucha contra algunos microorganismos frecuentes y significativos han dejado de serlo como consecuencia de la administración simultánea de estos fármacos a los seres humanos y a animales de granja. Por tanto, la microbiología es ana ciencia dinámica, satisfactoria a nivel intelectual pero frustrante para el estudiante.

Mundo microbiano

Se podría imaginar la emoción que sintió en 16 74 el biólogo holandés Antón van Leeuwenhoek cuando examinó con sus lentes de microscopio una gota de agua y descubrió un mundo formado por millones de diminutos «animáculos». Aproximadamente cien años después el biólogo danés Otto Müller amplió los estudios de van Leeuwenhoek y, siguiendo *los* métodos de clasificación de Carlos Linneo, organizó a las bacterias en géneros y especies. Se trataba del inicio de la clasificación taxonómica de los microorganismos. En 1840, el anatomopatólogo alemán Friedrich Henle propuso unos criterios para demostrar que los microorganismos eran responsables de la aparición de enfermedades en el ser humano (la denominada «teoría de los gérmenes» de las enfermedades). En los años setenta y ochenta del mismo siglo, Robert Koch y Louis Pasteur confirmaron esta teoría mediante una serie de elegantes experimentos en los que demostraron que los microorganismos eran responsables de la aparición del carbunco, la rabia, la peste, el cólera y la tuberculosis. Más adelante, otros brillantes científicos confirmaron que una amplia variedad de microorganismos producían otras enfermedades humanas. La era de la quimioterapia comenzó en 1910, cuando el químico alemán Paul Ehrlich descubrió el primer compuesto antibacteriano, un compuesto que resultó efectivo contra la espiroqueta causante de la sífilis. Los años posteriores asistieron al descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, la sulfanilamida en 1935 por Gerhard Domagk y la estreptomicina por Selman Waksman en 1943. En 1946, el microbiólogo estadounidense John Enders fue el primero en cultivar virus en cultivos celulares, proporcionando así un medio para la producción a gran escala de cultivos víricos para el desarrollo de vacunas. Los primeros pasos de estos innovadores investigadores han sido seguidos por miles de científicos que, trabajando con los fundamentos establecidos por sus predecesores, han añadido más y más datos para ampliar los conocimientos sobre los microorganismos y el papel que ejercen en la aparición de las enfermedades.

El mundo descubierto por Van Leeuwenhoek era complejo y estaba formado por protozoos y bacterias de todas las formas y tamaños. Sin embargo, la complejidad de la microbiología médica actual se acerca al límite de la imaginación. Así, en la actualidad se sabe que existen miles de diferentes tipos de microorganismos que viven en el interior, la superficie o alrededor del ser humano y, asimismo, pueden contarse por centenares los que son capaces de provocar en él enfermedades graves. Para entender esta información y organizaría de una forma útil, es importante conocer algunos de los aspectos básicos de la microbiología médica. En principio, los microorga-

nismos pueden subdividirse en cuatro grupos: virus, bacterias, hongos y parásitos (dotado cada uno de ellos de su propia complejidad).

VIRUS

Los virus son las partículas infecciosas de menor tamaño, con un diámetro que oscila entre los 18 hasta casi los 300 nm (el tamaño de la mayor parte de los virus es inferior a 200 nm y no pueden visualizarse mediante el microscopio óptico). Se han descrito más de 25 familias víricas que contienen más de 1.550 especies de virus, muchas de las cuales se asocian a enfermedad en el ser humano. Los virus están formados por ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) (no por ambos a la vez) así como por las proteínas necesarias para su replicación y patogenia. Estos componentes se encuentran rodeados por una capa de proteínas, asociada o no a una envoltura membranosa lipídica. Estos microorganismos son verdaderos parásitos cuya replicación exige la existencia de unas células anñtrionas. La naturaleza de las manifestaciones clínicas de la enfermedad depende de las células infectadas y de los resultados de la infección. La infección puede ocasionar una replicación rápida y la destrucción celular, o dar lugar a una relación crónica latente en la que puede ocurrir que la información genética del virus se integre en el genoma del organismo anfitrión. Se conocen tan sólo parcialmente los factores que determinan estas posibles opciones. Por ejemplo, en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), puede provocar una infección latente de los linfocitos CD4 o una replicación activa con destrucción de estas células de gran importancia para el sistema inmunitario. Asimismo, la infección puede propagarse a otras células susceptibles (p. ej., las células microgliales del cerebro), lo que ocasiona la aparición de las manifestaciones neurológicas del SIDA. Por tanto, las enfermedades causadas por virus pueden variar desde un resfriado común y episodios de gastroenteritis hasta cuadros clínicos mortales como la rabia, el ébola, la viruela y el SIDA.

BACTERIAS

Las bacterias poseen una estructura relativamente simple. Son microorganismos **procariotas,** es decir, unos microorganismos unicelulares sencillos, sin membrana nuclear, mitocondrias, aparato de Golgi ni retículo endoplásmico que se reproducen por división asexual. La pared celular que rodea a las bacterias es compleja, y existen dos formas básicas: una pared celular grampositiva con una gruesa capa de peptidoglucano y una pared celular gramnegativa con una delgada capa de peptidoglucano, así como una membrana externa (en el capítulo 3 se describe en mayor medida esta estructura). Algunas bacterias carecen de pared celular y compensan su ausencia sobreviviendo tan sólo en el interior de células del organismo anfitrión o en un ambiente hipertónico. Para realizar una clasificación preliminar de las bacterias se utiliza su tamaño (de 1 a 20 Jim o más), forma (esferas, bastoncillos, espirales) y disposición espacial (células aisladas, en cadenas y formando cúmulos); mientras que su clasificación definitiva se refiere a sus propiedades fenotípicas y genotípicas. El organismo humano está habitado por miles de especies bacterianas distintas; mientras algunas mantienen una relación parasitaria temporal, otras habitan en el ser humano de manera permanente. También se encuentran bacterias en el ambiente, como el aire que se respira, el agua que se bebe y los alimentos que se comen; aunque muchas de ellas son relativamente avirulentas, otras son capaces de provocar enfermedades potencialmente mortales. La enfermedad puede deberse a los efectos tóxicos de los productos bacterianos (toxinas) o bien a la invasión de regiones corporales que acostumbran a ser estériles.

HONGOS

A diferencia de las bacterias, la estructura celular de los hongos es más compleja. Son microorganismos **eucariotas** que poseen un núcleo bien definido, mitocondrias, aparato de Golgi y retículo endoplásmico. Los hongos pueden existir en una forma unicelular **(levadura)** capaz de replicarse de manera asexual, o en una forma filamentosa **(moho),** capaz de replicarse de forma tanto asexual como sexual. La mayor parte de los hongos existen en forma de levadura o bien en forma de moho. Sin embargo, algunos de ellos pueden adoptar ambas morfologías; se trata de los llamados hongos **dimórficos,** como *Histoplasma, Blastomyces* y *Coccidioides.*

PARÁSITOS

Los parásitos son los microorganismos con mayor grado de complejidad. Aunque todos los parásitos se clasifican como eucariotas, algunos son unicelulares y otros son pluricelulares. Su tamaño oscila desde diminutos protozoos de 1-2 ¡im de diámetro (es decir, el tamaño de muchas bacterias) a los artrópodos y cestodos que llegan a medir hasta 10 m de largo. De hecho, resulta difícil imaginar cómo pudo clasificarse a estos microorganismos como «microbios» teniendo en cuenta el tamaño de algunos de ellos. Su ciclo de vida es, igualmente, complejo, de forma que algunos establecen una relación permanente con el ser humano y otros atraviesan un conjunto de etapas de desarrollo en una serie de anfitriones animales. Una de las dificultades a que deben enfrentarse los estudiantes es no sólo comprender el conjunto de enfermedades causadas por los parásitos, sino también conocer la epidemiología de estas infestaciones (la cual es fundamental para entender el modo de controlarlas y prevenirlas).

Enfermedades microbianas

Uno de los motivos más importantes para el estudio de los microorganismos es conocer las enfermedades que provocan y el modo de controlarlas. Por desgracia, la relación entre muchos microorganismos y las enfermedades por ellos producidas no es sencilla. Concretamente, aunque los microorganismos rara vez provocan una enfermedad bien definida, existen algunos que sí lo hacen (p. ej., *Treponema pallidum,* agente de la sífilis; poliovirus, agente de la poliomielitis; género *Plasmodium,* agentes del paludismo). En cambio, es más frecuente que un microorganismo dado origine la aparición de numerosas manifestaciones clínicas de enfermedad (p. ej., *Staphylococcus aureus,* agente causal de endocarditis, neumonía, infecciones de heridas e intoxicaciones alimentarias) o bien que varios microorganismos produzcan una misma enfermedad (.p. ej., meningitis por virus, bacterias, hongos o parásitos). Asimismo, son relativamente pocos los microorganismos de los que puede decirse que siempre son patógenos (p. ej., virus de la rabia, *Bacillus anthracis, Sporothríx schenckü,* especies de *Plasmodium).* De hecho, la mayoría de los microorganismos tan sólo provoca enfermedad en unas condiciones bien definidas (p. ej., introducción de un microorganismo potencialmente patógeno en una localización normalmente estéril como el cerebro, el pulmón y la cavidad peritoneal). Algunas enfermedades aparecen cuando un individuo se expone a los microorganismos a través de fuentes externas. Se denominan **infecciones exógenas,** y engloban ejemplos como las enfermedades causadas por el virus de la gripe, *Clostridium tetará, Neissería gonorrhoeae, Coccidioides immitis y Entamoeba histolytíca.* Sin embargo, la mayor parte de las enfermedades del ser humano se deben a la infección por microorganismos presentes en su microflora que se diseminan a localizacíones del organismo en las que pueden producir enfermedad **(infecciones endógenas).**

La interacción entre un microorganismo y el ser humano es compleja. Puede producir tanto una colonización transitoria o una relación simbiótica crónica o bien la aparición de una enfermedad. El resultado final de esta interacción se encuentra determinado por la virulencia del microorganismo, el lugar de la exposición y la capacidad de respuesta del organismo anfitrión. Por tanto, las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden variar desde síntomas leves hasta el fracaso mulriorgánico y la muerte del individuo. El papel de la virulencia microbiana y la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión se estudia con detalle en capítulos posteriores.

El organismo humano está muy adaptado a controlar la exposición a microorganismos patógenos. Distintas barreras físicas impiden la invasión por los microorganismos; las respuestas innatas reconocen patrones moleculares característicos de los componentes microbianos y activan los mecanismos de defensa local y las respuestas inmunitarias específicas que actúan contra el microorganismo con el propósito de eliminarlo. Lamentablemente, la respuesta inmunitaria es, con frecuencia, excesivamente tardía o lenta. Para mejorar la capacidad de prevención de la infección del organismo humano, se puede potenciar el sistema inmunológico mediante la transferencia pasiva de anticuerpos incluidos en preparaciones de inmunoglobulinas o mediante la vacunación con componentes microbianos (antígenos). Las infecciones también se pueden controlar mediante compuestos quimioterápicos diversos. No obstante, los microorganismos pueden modificar su estructura antigénica **(variación antigénica)** o desarrollar resistencias frente a los antibióticos más potentes. En consecuencia, persiste la batalla por el control entre el microorganismo y el anfitrión sin que ninguno de ellos haya podido proclamar aún la victoria (aunque los microorganismos han demostrado ser bastante más ingenuos que los seres humanos).

Diagnóstico microbiológico

El laboratorio de microbiología clínica desempeña un importante papel en el diagnóstico y el control de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, la capacidad del laboratorio para realizar estas funciones se encuentra limitada por factores como la calidad de la muestra recogida en el paciente, el medio de transporte de la muestra al laboratorio y las técnicas utilizadas para demostrar la presencia del microorganismo. Puesto que la mayoría de las pruebas diagnósticas se basa en la capacidad de crecimiento del microorganismo, las condiciones del transporte han de asegurar su viabilidad. Asimismo, incluso los protocolos de recogida de muestras más sofisticados carecen de valor cuando la muestra recogida no es representativa del foco de la infección. Aunque esto parece obvio, muchas muestras remitidas a los laboratorios para su análisis se contaminan durante el proceso de recogida con microorganismos que colonizan las mucosas. Dado que la mayor parte de las infecciones se deben a microorganismos endógenos, es prácticamente imposible interpretar los resultados de las pruebas realizadas con muestras contaminadas.

Aunque el valor de estas pruebas es limitado, el laboratorio también puede determinar la actividad antimicrobiana de los fármacos quimioterápicos. El laboratorio tan sólo debe estudiar los microorganismos capaces de producir enfermedades y los fármacos antímicrobíanos médicamente más significativos. La evaluación de todos los microorganismos aislados o una selección indiscriminada de fármacos puede dar lugar a resultados equívocos y a consecuencias potencialmente de riesgo. Por ello, puede ocurrir que un paciente reciba un tratamiento inapropíado basado en antibióticos innecesarios y, además, que no se identifique al verdadero microorganismo patógeno en el amplio abanico de microorganismos aislados y estudiados. Finalmente, la determinación *in vitro* de la susceptibilidad de un microorganismo a diversos antibióticos tan sólo representa un aspecto más de una compleja situación. En la planificación del tratamiento de un paciente se deben tener también en cuen-

ta la interacción anfitrión-parásito y aspectos como la virulencia del microorganismo, la zona de la infección y la capacidad de respuesta del paciente frente a los efectos de la infección.

Resumen

Tal como se ha mencionado en la introducción de este capítulo, es importante entender que los conocimientos sobre el mundo microbiano experimentan una evolución continua. Del mismo modo que los primeros microbiólogos basaron sus descubrimientos en los principios establecidos por sus predecesores, nosotros (y las futuras generaciones) continuaremos descubriendo nuevos microorganismos, nuevas enfermedades y nuevos tratamientos. Los capítulos que siguen pretenden proporcionar los fundamentos básicos para ampliar los conocimientos sobre los microorganismos y las enfermedades que provocan.

SECCIÓN I

Principios básicos de la microbiología médica



CAPÍTULO 2

Clasificación de las bacterias

La comprensión de la relevancia y de la compleja nomenclatura de los centenares de bacterias «importante» puede constituir un considerable desafío. Sin embargo, la clave de esta tarea depende de la organización sistemática del desconcertante conjunto de diferentes microorganismos en unas relaciones lógicas (es decir, de una clasificación taxonómica de los microorganismos).

Clasificación fenotípica

Las **morfologías microscópica** y **macroscópica** de las bacterias fueron las primeras características utilizadas para identificarlas y aún constituyen unos elementos fundamentales en la mayoría de los algoritmos de identificación utilizados actualmente (cuadro 2-1). Por ejemplo, las bacterias se pueden clasificar según su capacidad de retención de la tinción de Gram (microorganismos grampositivos y gramnegativos) y por la forma de cada célula (cocos, bacilos, espirilos). Además, el aspecto macroscópico de las colonias bacterianas (p. ej., las propiedades hemolíticas en un medio de agar sangre, la pigmentación, el tamaño y la forma de las colonias y el olor de las colonias) también se emplea en la identificación de las bacterias. *Streptococcus pyogenes* es una bacteria grampositiva que forma largas cadenas de cocos y aparece en forma de pequeñas colonias hemolíticas de color blanco en las placas de agar sangre. Las características morfológicas se utilizan para realizar una identificación provisional del microorganismo y poder seleccionar otros métodos de clasificación con un mayor poder de discriminación, ya que muchos microorganismos pueden presentar un aspecto muy similar en el examen macro y microscópico.

Los métodos más frecuentes y que todavía se utilizan en la identificación de las bacterias consisten en determinar la presencia o la ausencia de unos marcadores bioquímicos específicos (p. ej., capacidad de fermentación de hidratos de carbono específicos o la utilización de diferentes compuestos como fuente de carbono para poder proliferar; presencia de proteasas, lipasas o nucleasas específicas; o presencia de enzimas hidrolíticas específicas como lipasas y nucleasas). El empleo de ciertas pruebas bioquímicas permite identificar con un alto grado de precisión la mayoría de las cepas clínicamente significativas. Además, estos métodos se han empleado para subdividir los grupos de microorganismos más allá del nivel de especie, principalmente con fines epidemiológicos (p. ej., para determinar si un grupo de microorganismos pertenecientes al mismo género y especie comparten un origen común o bien proceden de fuentes distintas). Estas técnicas son conocidas como determinación del biotipo o **biotipado.**

Dado que numerosas bacterias poseen antígenos característicos, los anticuerpos utilizados para su detección constituyen una potente herramienta diagnóstica **(serotipado).** Estas pruebas serológicas se realizan con el fin de identificar microorganismos que son inertes frente a las pruebas bioquímicas (p. ej., *Francisella,* el microorganismo causante de la tularemia), cuyo cultivo es difícil o imposible (p. ej., *Treponema pallidum,* el microorganismo responsable de la sífilis), asociados a síndromes específicos (p. ej., el serotipo 0157 de *Escherichia coli,* responsable de la colitis hemorrágica) o deben identificarse de forma rápida (p. ej., *S. pyogenes,* responsable de la faringitis estreptocócica). Por otra parte, la determinación de los serotipos se emplea también con fines epidemiológicos.

Otros ejemplos de los métodos fenotípicos utilizados en la clasificación de las bacterias son el estudio de los patrones de sensibilidad del microorganismo frente a distintos antibióticos **(antibiograma)** y el **lisotipado** (susceptibilidad a determinados virus que infectan a las bacterias). Las técnicas de susceptibilidad a los antibióticos tienen un menor poder de discriminación. El lisotipado es una técnica engorrosa, por lo que actualmente ha sido sustituida por técnicas genéticas con mayor sensibilidad.

CUADRO 2-1. Clasificación fenotípica de las bacterias

Morfología microscópica	Serotipo
Morfología macroscópica	Patrones de antibiograma
Biotipo	Fagotipo

CUADRO 2-2. Clasificación analítica de las bacterias

Análisis de los ácidos grasos de la pared celular
Análisis de los lípidos celulares totales
Análisis de las proteínas celulares totales
Electroforesis enzimática tipo *multifocus locus*

Clasificación analítica

Las características analíticas de las bacterias se han utilizado también para clasificarlas en géneros, especies y subespecies (cuadro 2-2). El patrón cromatográfico de los ácidos micólicos de la pared celular es característico de un gran número de especies de micobacterias, por lo que durante muchos años se ha utilizado en la identificación de las especies aisladas con mayor frecuencia. El análisis de los lípidos presentes en la totalidad de la célula también es un método útil para la descripción de numerosas especies bacterianas y de levaduras. Otras técnicas empleadas para la caracterización, fundamentalmente a nivel de subespecie y con fines epidemiológicos, son el análisis de las proteínas celulares (análisis proteómico mediante **espectroscopia de masas)** y las enzimas celulares **(electroforesis enzimática tipo *multi-loci*).** Sin embargo, y pese a que estos métodos analíticos son precisos y reproducibles, requieren un gran trabajo y una instrumentación muy cara. Por tal motivo, estos análisis se emplean principalmente en los laboratorios de referencia.

Clasificación genotípica

El método más preciso de clasificación de las bacterias es el análisis de su material genético (cuadro 2-3). Aunque inicialmente los microorganismos se clasificaron según la **relación guanina/citosina,** este procedimiento se ha abandonado en gran medida a favor de otros métodos con mayor poder de discriminación. Aunque la **hibridación del ADN** (ácido desoxirribonucleico) se utilizó en un principio para establecer la relación existente entre las cepas bacterianas (es decir, para determinar si dos cepas pertenecían al mismo género o especie), más recientemente esta técnica se ha empleado para conseguir una rápida identificación de los microorganismos mediante el uso de sondas moleculares. Se extrae el ADN del microorganismo a identificar y se expone a unas sondas moleculares específicas de unas especies concretas. La fijación de la sonda al ADN permite confirmar la identidad del microorganismo. Esta técnica también se ha utilizado para la identificación directa de microorganismos en muestras clínicas, lo cual evita la necesidad de cultivarlos. La hibridización del ADN también constituye una valiosa herramienta diagnóstica para la rápida detección e identificación de microorganismos de crecimiento lento, como micobacterias y hongos.

CUADRO 2-3. Clasificación genotípica de las bacterias

Relación guanina citosina

Análisis de la secuencia del ácido nucleico
Análisis de plásmidos
Ribotipifícación
Fragmento de ADN cromosómico

Una ampliación del método de hibridación es el llamado **análisis de secuencias de ácidos nucleicos.** Se utilizan sondas para localizar unas secuencias específicas en los ácidos nucleicos que son características de un género, especie o subespecie determinado. Estas secuencias se amplifican hasta producir millones de copias, tras lo cual se secuencia el material genético amplificado con el propósito de definir la identidad exacta de la cepa. La aplicación más frecuente de este método es el análisis de secuencias de ADN ribosómico, puesto que existen tanto secuencias de ADN muy conservadas (específicas de familia o de género) como secuencias muy variables (específicas de especie o de subespecie). Esta técnica también se ha empleado para definir la relación evolutiva existente entre distintos microorganismos, así como para identificar microorganismos de crecimiento difícil o imposible. La mayor parte de los cambios recientes introducidos en la nomenclatura taxonómica se han relacionado con la aplicación del análisis de secuencias de ácidos nucleicos. Una ampliación de este método es la secuenciación del genoma completo de una bacteria, la cual es ya posible desde el punto de vista técnico, aunque aún no se haya utilizado con fines diagnósticos.

Otros métodos utilizados fundamentalmente para clasificar los microorganismos a nivel de subespecie y con fines epidemiológicos son el **análisis de plásmidos,** el **ribotipado** y el **análisis de fragmentos del ADN cromosómico.** A lo largo de los últimos años se han simplificado los aspectos técnicos de todos estos métodos hasta lograr que la mayor parte de los laboratorios clínicos utilicen diferentes variaciones en su práctica habitual.

En los cuadros 2-4 a 2-8 se ofrece un esquema de clasificación de gran utilidad para organizar las numerosas bacterias que se describirán en los capítulos posteriores del texto. Sin embargo, es preciso destacar que la lista de microorganismos no es exhaustiva. De este modo, se han omitido muchos géneros que suelen aislarse en las muestras clínicas con el fin de simplificar la presentación. Los microorganismos incluidos en estos cuadros de resumen son aquellos que se estudiarán en los capítulos posteriores. Asimismo, debe tenerse en cuenta que la organización exacta de las bacterias en familias, géneros y especies continúa cambiando.

CUADRO 2-4. Cocos grampositivos aerobios

Cocos catalasa-positivos	Cocos catalasa-negativos
Micrococcus	*Aerococcus*
Staphylococcus	*Alloiococcus*
	Enterococcus
	Lactococcus
	Leuconostoc
	Pediococcus
	Streptococcus

CUADRO 2-5. Bacilos grampositivos aerobios

Actinomicetos con ácidos micólicos en la pared celular
Corynebacterium
Gordonia
Nocardia
Rhodococcus
Tsukamurella
Mycobacteríum

Actinomicetos sin ácidos micólicos en la pared celular
Actinomadura
Dermatophüus
Nocardiopsis
Oerskovia
Rothia
Streptomyces
Actinomicetos termofílicos
Saccharomonospora
Saccharopolyspora
Thermoactinomyces
Tropheryma

Otros bacilos grampositivos
Arcanobacteríum
Bacillus
Brevibacterium
Erysipetothrix
Gardnerella
Listeria
Turícelía

CUADRO 2-6. Cocos, cocobacilos y bacilos gramnegativos aerobios

Cocos y cocobacilos
Branhamella
Moraxella
Neisseria

Bacilos
Enterobacteriaceae
Citrobacter
Enterobacter
Escheríchia
Ktebsiella
Morganella
Plesiomonas
Proteus
Salmonella
Serratia
Shigella
Yersinia
Vibrionaceae
Vibrio
Aeromonadaceae
Aeromonas
Campylobacteriaceae
Arcobacter
Campylobacter
Helicobacteriaceae
Helicobacter
Pseudomonadaceae
Pseudomonas
Pasteurellaceae
Actinobacillus
Haemophilus
Pasteurella

Otros géneros
Acinetobacter
Bartonella
Bordetella
Brucella
Burkholdería
Capnocytophaga
Cardiobacteríum
Eikenella
Francisella
Kingella
Legionella
Stenotrophomonas
Streptobacillus

CUADRO 2-7. Bacterias grampositivas y gramnegativas anaerobias

Cocos grampositivos
Anaerococcus
Finegoldia
Micromonas
Peptostreptococcus
Schleiferella

Cocos gramnegativos
Veillonella

Bacilos grampositivos
Actinomyces
Bifidobacteríum
Clostrídium
Eubacterium
Lactobacillus
Mobiluncus
Propionibacterium

Bacilos gramnegativos
Bacte mides
Fusobacterium
Porphyromonas
Prevotella

CUADRO 2-8. Bacterias diversas con importancia médica

Mycoplasmataceae
Mycoplasma
Urea plasma
Spirochaetaceae
Borrelia
Treponema
Leptospiraceae
Leptospira
Chlamydiaceae
Chlamydia
Chlamydophila
Otras bacterias
Coxiella
Ehrlichia
Oríentia
Rickettsia

PREGUNTAS

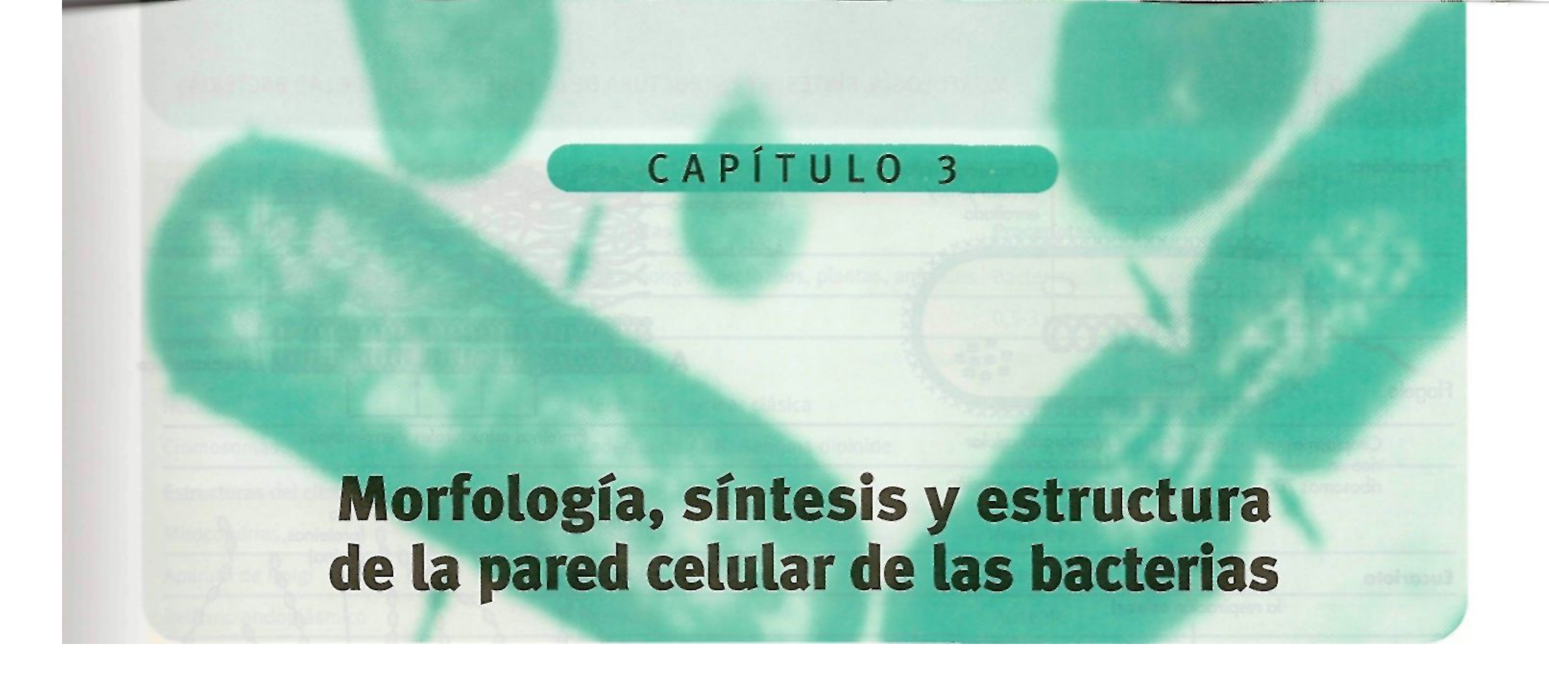
1. Cite tres ejemplos de las características fenotípicas, analíticas y genotípicas utilizadas en la clasificación de las bacterias.
2. Describa la morfología microscópica (p. ej., características de la tinción de Gram, forma del microorganismo) de las siguientes bacterias: *Staphylococcus, Escherichia, Neisseria, Clostrídium, Enterococcus* y *Pseudomonas.*
3. ¿Cuál de los siguientes microorganismos posee ácidos micólicos en su pared celular: *Staphylococcus, Nocardia, Mycobacteríum* o *Klebsiella?*

Bibliografía

Balows A et al, editors: *The prokaryotes,* ed 2, New York, 1992, Springer-Verlag.

Murray PR et al, editors: *Manual of clinícal micwbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Murray PR, Shea Y: *Pocket guide to clinícal microbiology,* ed 3, Washington, 2004, American Society for Microbiology.



CAPÍTULO 3

Morfología, síntesis y estructura de la pared celular de las bacterias

Las células son las unidades fundamentales de los organismos vivos, desde la bacteria más pequeña hasta las plantas y animales de mayor tamaño. Las bacterias, las células de menor tamaño, son visibles tan sólo con la ayuda de un microscopio. Mientras que las bacterias más pequeñas *{Chlamydia* y *Rickettsia)* miden tan sólo 0,1-0,2 (im de diámetro, las más grandes pueden tener una longitud de muchas mieras. Recientemente se ha descrito una especie bacteriana con un tamaño cien veces mayor que la célula bacteriana media y visible incluso sin necesidad de un microscopio. Sin embargo, la mayor parte de las especies bacterianas miden aproximadamente 1 um de diámetro, por lo que tan sólo son visibles al microscopio óptico (el cual tiene un poder de resolución de 0,2 (im). En comparación, las células de los animales y las plantas son mucho más grandes, desde 7 um (el diámetro de un hematí) hasta incluso varios decímetros (la longitud de ciertas células nerviosas).

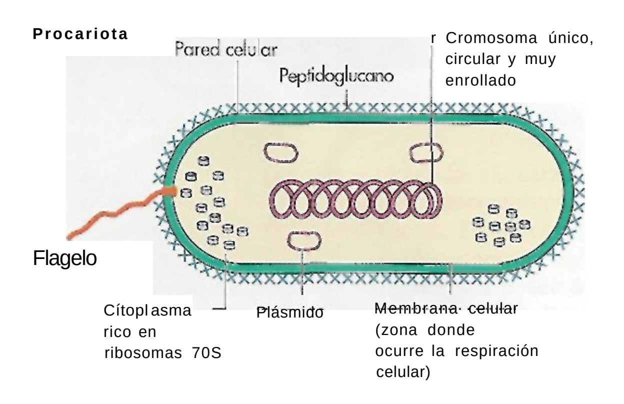
Cada célula contiene las bases genéticas para la reproducción en su genoma formado por ácido desoxirribonucleico (ADN), el material bioquímico necesario para la transcripción de la información genética al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y la traducción del ARN en proteínas, y la maquinaria necesaria para la producción de energía y los procesos biosintéticos, todo lo cual se encuentra englobado dentro de una membrana. Además, cada célula se replica mediante un proceso de división celular. Aunque los mecanismos y la maquinaria necesarias para llevar a cabo estas funciones son esencialmente semejantes, sus características específicas pueden ser diferentes en las bacterias así como en los organismos pertenecientes a órdenes superiores. Estas diferencias se ven influidas por la estructura de la célula, el ambiente en el que vive, la fuente y el medio de producción de energía y la naturaleza y la necesidad de interacción celular (o su carencia).

Diferencias entre los eucariotas y los procariotas

Las células de los animales, las plantas y los hongos son **eucariotas** (del griego, «núcleo verdadero»), mientras que las de las bacterias y las cianobacterias son **procariotas** (del griego, «núcleo primitivo»). Además de carecer de un núcleo y de otros orgánulos, los procariotas poseen un ribosoma más pequeño (el ribosoma 70S); asimismo, la mayoría de las bacterias poseen una pared celular de peptidoglucano cuya estructura es semejante a una malla que rodea a las membranas para protegerlas del entorno. Las bacterias son capaces de sobrevivir (y, en ciertos casos, incluso de proliferar) en el seno de unos ambientes hostiles en los que la presión osmótica extracelular es tan baja que provocaría la lisis de la mayoría de las células eucariotas, o bien en presencia de temperaturas extremas (tanto de frío como de calor), en un ambiente seco y con fuentes de energía diversas y exiguas. Las estructuras y las funciones bacterianas han sufrido un proceso evolutivo con el fin de adaptarse a estas condiciones adversas. Junto a otras, estas características se muestran en la figura 3-1 y en la tabla 3-1. Algunas de estas diferencias conforman la base de la acción de los agentes antimicrobianos.

Diferencias entre los procariotas

Las bacterias pueden distinguirse entre sí por su morfología (tamaño, forma y características de tinción) y sus propiedades metabólicas, antigénicas y genéticas. Aunque es difícil diferenciar a las bacterias en función de su tamaño, estas presentan formas diferentes. De este modo, una bacteria esférica (p. ej., *Staphylococcus)* es un **coco;** una bacteria en forma de bastoncillo (p. ej., *Escherichia coli)* es un **bacilo,** y *Treponema*, que tiene forma helicoidal, es un **espirilo.** Asimismo, las especies de *Nocar-*



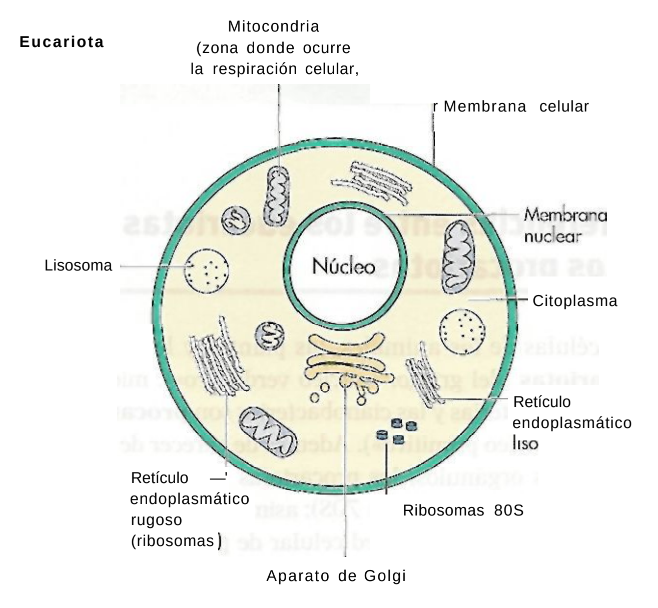
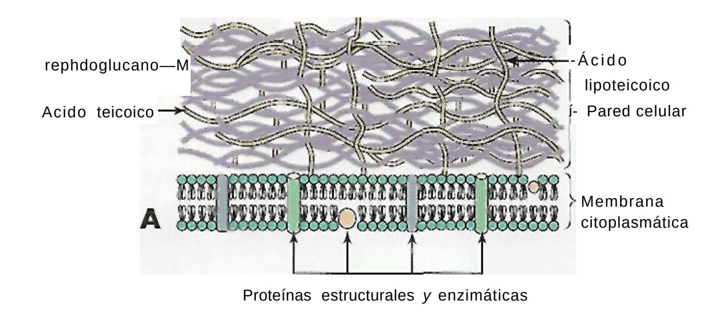


FIGURA 3-1. Principales características de los procariotas y los eucariotas. (Tomado de Marler M, Siders JA, Simpson Al, Alien SD: *Mycology Image Atlas* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2004.)



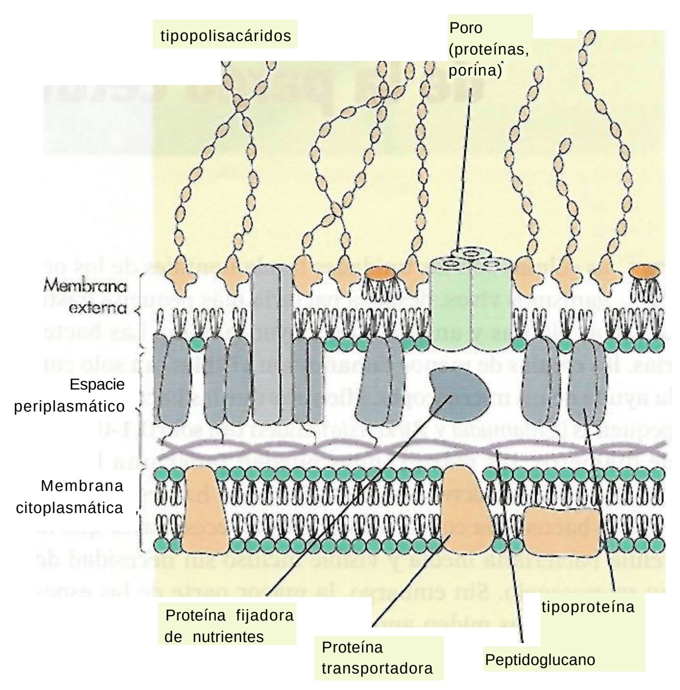


FIGURA 3-2. Comparación de la pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas. A Una bacteria grampositiva posee una gruesa capa de peptidoglucano que contiene ácidos teicoico y lipoteicoico. B. Una bacteria gramnegativa posee una capa de peptidoglucanos delgada y una membrana externa que contiene lipopolisacáridos, fosfolípidos y protefnas. El espacio periplásmico existente entre la membrana citoplásmica y la membrana externa contiene las proteínas de transporte, degradación y síntesis de la pared celular, ta membrana externa está unida a la membrana citoplásmica en unos puntos de adhesión; asimismo, está fija al peptidoglucano por enlaces de lipoproteínas. (Tomado de Marler M, Siders JA, Simpson Al, Alien SD: *Mycology Image Atlas* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2004.)

día y *Actinomyces* poseen unos **filamentos ramificados** semejantes a los que se observan en los hongos. Algunas bacterias forman agregados, como los cúmulos arracimados de *Staphylococcus aureus* o el **diplococo** (dos células juntas) habitual en las especies de los géneros *Streptococcus* y *Neisseria.*

La **tinción de Gram** es una prueba útil y de fácil realización que permite al médico diferenciar las dos principales clases de bacterias con el objeto de instaurar un tratamiento (figura 3-2). Se colocan sobre un portaobjetos bacterias fijadas por calor o secadas de algún otro modo y se tiñen con **cristal violeta** (figura 3-3); a continuación, se añade una **solución yodada** que actúa como mordiente y luego se realiza un lavado con un agente **decolorante** (acetona) y agua con el fin de eliminar el colorante no fijado. Posteriormente se cubre con un colorante de contraste, **safranina,** para teñir de rojo las células que no ha}'an retenido el cristal violeta. Todo este proceso tiene una duración inferior a 10 minutos.

En las **bacterias grampositivas,** las cuales se tiñen de color **púrpura,** el colorante queda atrapado en la capa de peptidoglucano (una estructura entrecruzada y gruesa que tiene forma de malla y rodea a la célula). En cambio, las **bacterias gramnegativas** presentan una delgada capa de peptidoglucano incapaz de retener el colorante cristal violeta, por lo que las células se tiñen con el colorante de contraste y adquieren un color rojo (figura 3-4). Una regla nemotécnica para recordarlo es **«P-PÚRPURA-POSITIVO».** La tinción de Gram no es una prueba fiable de tinción de bacterias en medios de cultivo con escasos nutrientes (p. ej., cultivos viejos o en fase estacionaria) o tratados con antibióticos debido a la degradación del peptidoglucano por parte de estos fármacos.

TABLA 3-1. Principales características de los eucariotas y los procariotas

Características	**Eucariotas**	**Procariotas**
Principales grupos	Algas, hongos, protozoos, plantas, animales	Bacterias
Tamaño (aproximado)	>5 mm	0,5-3 m,m
Estructuras del núcleo		
Núcleo	Membrana nuclear clásica	Sin membrana nuclear
Cromosomas	Cadenas de ADN. Genoma diploide	ADN único y circular. Genoma haploide
Estructuras del citoplasma		
Mitocondrias	Presentes	Ausentes
Aparato de Golgi	Presente	Ausente
Retículo endoplásmico	Presente	Ausente
Ribosomas (coeficiente de sedimentación)	80S (60S + 40S)	70S (50S + 30S)
Membrana citoplásmica	Contiene esteróles	No contiene esteróles
Pared celular	Presente en los hongos; ausente en los demás eucariotas	Es una estructura compleja formada por proteínas, lípidos y peptidoglucanos
Reproducción	Sexual y asexual	Asexual (fisión binaria)
Movimiento	Flagelos con complejos, si existen	Flagelos simples, si existen
Respiración	Vía mitocondrial	A través de la membrana citoplásmica

Modificado de Holt S. En: Slots J, Taubman M, eds.: *Contemporary oral microbiology and immunology,* St Louis, 1992, Mosby.

Entre las bacterias que no se pueden diferenciar mediante la tinción de Gram figuran las micobacterias (que poseen una envoltura externa cerosa y se distinguen mediante la tinción de acidorresistencia) y los micoplasmas (los cuales carecen de peptidoglucano).

Ultraestructura de las bacterias

ESTRUCTURAS CITOPLASMICAS

Aunque las bacterias grampositivas y gramnegativas poseen unas estructuras internas semejantes, no ocurre lo mismo con sus estructuras externas. El citoplasma de la célula bacteriana contiene ADN cromosómico, ARNm, ribosomas, proteínas y metabolitos (véase figura 3-4). A diferencia del cromosoma de los eucariotas, el **cromosoma bacteriano** se compone de una única molécula circular de doble cadena que no está contenida en un núcleo, sino en una zona definida conocida como **nucleoide.** Asimismo, este cromosoma carece de histonas que mantengan la conformación del ADN y este no forma nucleosomas. La célula puede también poseer **plásmidos,** unas moléculas extracromosómicas circulares más cortas de ADN. Los plásmidos suelen encontrarse en las bacterias gramnegativas y, aunque por regla general no son esenciales para la supervivencia de la célula, le proporcionan a menudo una ventaja selectiva: muchos de ellos confieren resistencia frente a uno o más antibióticos.

La ausencia de membrana nuclear simplifica las necesidades y los mecanismos de control de la síntesis de proteínas. La falta de esta membrana nuclear conlleva el acoplamiento de los procesos de transcripción y de traducción; en otras palabras, los ribosomas se fijan al ARNm y fabrican proteínas a medida que se está sintetizando el ARNm aún unido al ADN.

El **ribosoma bacteriano** consta de dos subunidades de 3OS y 5OS que forman un ribosoma 70S. Este ribosoma es distinto del ribosoma 80S (subunidades 40S y 60S) de los eucariotas. Por otra parte, las proteínas y el ARN del ribosoma bacteriano son muy distintos de los observados en los ribosomas de los eucariotas y constituyen un señalado objetivo de los fármacos antibacterianos.

La **membrana citoplásmica** posee una estructura lipídica de doble capa semejante a la observada en las membranas de los eucariotas, pero no contiene esferoides (p. ej., colesterol); una excepción a esta regla son los micoplasmas. La membrana citoplásmica lleva a cabo muchas de las funciones atribuibles a los orgánulos de los eucariotas. Entre estas tareas destacan el transporte y la producción de energía, que normalmente se realizan en las mitocondrias (figura 3-5). Además, la membrana contiene unas proteínas de transporte que permiten la captación de metabolitos y la liberación, de otras sustancias, así como bombas de iones (para mantener un potencial de membrana) y enzimas. La membrana citoplásmica invaginada forma el **mesosoma,** que puede actuar en la replicación del cromosoma uniéndose a él y asegurando su distribución a las células hijas durante la división celular. La cara interna de

FIGURA 3-3. Morfología de las bacterias según la tinción de Gram. A. En las bacterias grampositivas, el cristal violeta de la tinción de Gram es fijado por la solución yodada y atrapado en la gruesa capa de peptidoglucano. El decolorante se disemina por la membrana externa gramnegativa y elimina el cristal violeta de la capa delgada del peptidoglucano. Las bacterias gramnegativas se visualizan mediante el colorante de contraste rojo. B. Morfología de las bacterias.

FIGURA 3-5. La membrana citoplásmlca contiene la maquinaria necesaria para la producción de trifosfato de adenosina (ATP) (sistema de transporte de electrones, citocromos, Fl-adenosina-trifosfatasa [Fl-ATPasaD y, asimismo, cuenta con un potencial de membrana. Este potencial de membrana es el que proporciona la energía electroquímica para las proteínas de transporte y el «motor» de los flagelos. ADP, difosfato de adenosina; FAD, flavina adenina dinucleótido; NAD, nicotina adenina dinucleótido; NADH, forma reducida de la nicotina adenina dinucleótido; Pi, fosfato. (Tomado de Marler M, Siders JA, Simpson Al, Alien SD: *Mycology Image Atlas* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2004.)

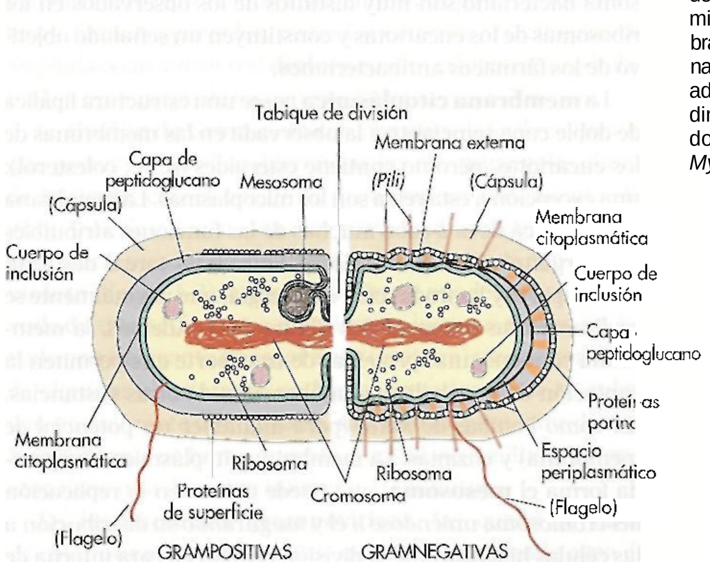


FIGURA 3-4. Bacterias grampositivas y gramnegativas. Una bacteria grampositiva posee una capa gruesa de peptidoglucano (que rellena el espacio de color morado) *(izquierda).* Una bacteria gramnegativa posee una capa delgada de peptidoglucano *(línea negra sencilla)* y una membrana externa *(derecha).* Las estructuras cuyo nombre aparece entre paréntesis no se encuentran en todas las bacterias. Durante el proceso de división celular, la membrana y el peptidoglucano crecen para formar un tabique divisorio que separará a las células hijas. (Tomado de Marler M, Siders JA, Simpson Al, Alien SD: *Mycology Image Atlas* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2004.)

TABLA 3-2. Estructuras de la membrana bacteriana

Estructura	Constituyentes químicos
Membrana plasmática	Fosfolípidos, proteínas y enzimas que participan en los mecanismos de producción de energía, creación de un potencial de membrana y transporte
Pared celular	
Bacterias grampositívas	
Peptidoglucano	Cadenas tipo glucano de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico, unidas mediante un puente peptídico
Ácido teicoico	Fosfato de polirribitol o glicerol-fosfato unidos al peptidoglucano
Ácido lipoteicoico	Ácido teicoico unido a lípidos
Bacterias gramnegativas	
Peptidoglucano	Versión más delgada del peptidoglucano que se encuentra en las bacterias grampositívas
Espacio periplásmico	Enzimas que participan en los mecanismos de transporte, degradación y síntesis
Membrana externa	Fosfolípidos con ácidos grasos saturados
Proteínas	Porinas, lipoproteínas, proteínas de transporte
Lipopolisacárido	Lípido A, polisacárido central *(core)*, antígeno 0
Otras estructuras	
Cápsula	Polisacáridos (disacáridos y trisacáridos) y polipéptidos
Pili	Pilina, adhesinas
Flagelos	Proteínas motoras, flagelina
Proteínas	Proteína M de los estreptococos (como ejemplo)

la membrana se encuentra tapizada de filamentos proteicos tipo actina, los cuales participan en la determinación de la forma de la bacteria y el lugar de formación del tabique en la división celular. Estos filamentos son característicos de los treponemas, unas bacterias con forma helicoidal, si bien se han descrito recientemente en otros grupos bacterianos.

PARED CELULAR

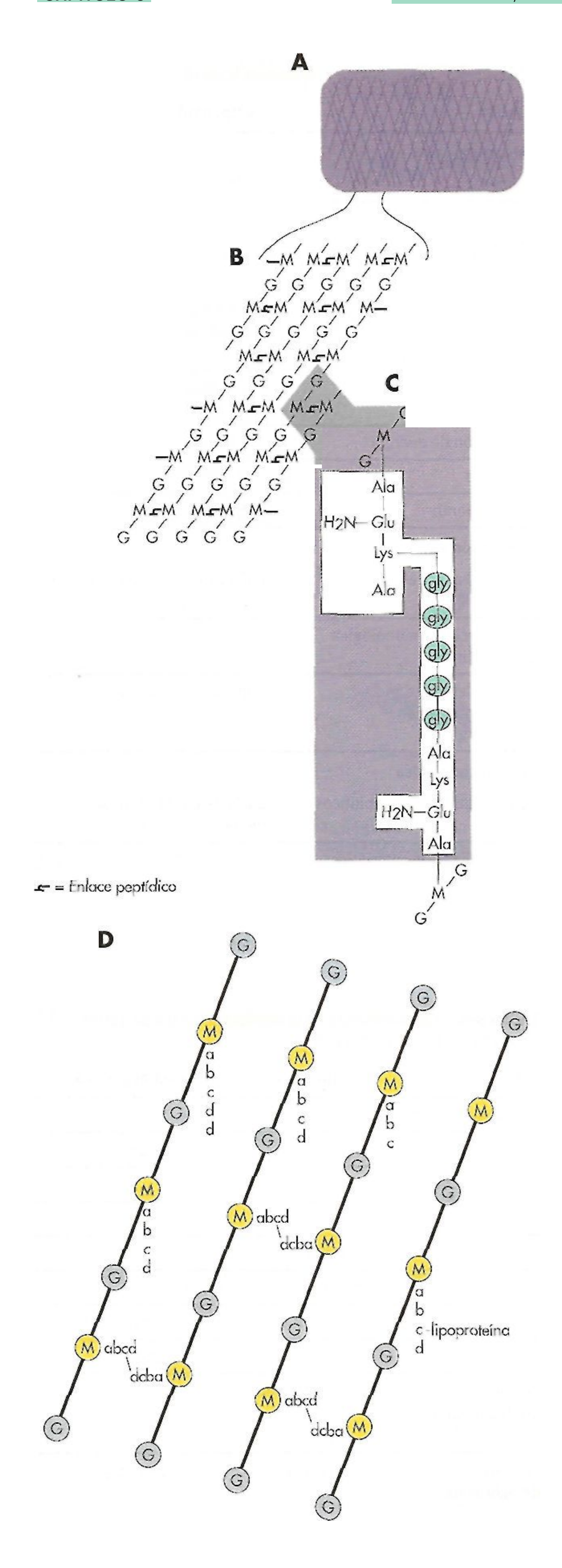
Las bacterias grampositívas se diferencian de las gramnegativas en la estructura de la pared celular (tabla 3-2) y en sus componentes y sus funciones (tabla 3-3). Los componentes de la pared celular son también exclusivos de las bacterias, y su estructura repetitiva desencadena respuestas inmunitarias innatas protectoras en el ser humano. Las diferencias importantes en las características de la membrana se describen en la tabla 3-4. Las membranas citoplásmicas de la mayor parte

TABLA 3-3. Funciones de la envoltura bacteriana

Función	Componente
Estructura	
Rigidez	Todos
Envoltura de las estructuras internas	Todos
Funciones bacterianas	
Barrera de permeabilidad	Membrana externa o membrana plasmática
Captación metabólica	Membranas y porinas, permeasas y proteínas de transporte periplásmicas
Producción de energía	Membrana plasmática
Motilidad	Flagelos
Apareamiento	*Pili*
Interacción en el órgano anfitrión	
Adhesión a las células del anfitrión	*Pili,* proteínas, ácido teicoico
Identificación inmunológica por el anfitrión	Todas las estructuras externas
Evasión del anfitrión de la identificación inmunológica	Cápsula, proteína M
Relevancia médica	
Sensibilidad a los antibióticos	Enzimas para la síntesis de peptidoglucano
Resistencia a los antibióticos	Membrana externa

TABLA 3-4. Características de la membrana de las bacterias grampositívas y gramnegativas

Características	Grampositívas	Gramnegativas
Membrana externa	-	+
Pared celular	Gruesa	Delgada
Lipopolisacárido	-	+
Endotoxina	-	+
Ácido teicoico	Presente a menudo	-
Esporulación	En algunas cepas	-
Cápsula	Presente a veces	Presente a veces
Lisozíma	Sensible	Resistente
Actividad antíbacteríana de la penicilina	Más susceptible	Más resistente
Producción de exotoxina	Algunas cepas	Algunas cepas



de los procariotas están rodeadas de unas rígidas capas de **peptidoglucano (mureína),** salvo en las arqueobacterias (las cuales contienen seudoglucanos o seudomureínas relacionadas con el peptidoglucano) y los micoplasmas (las cuales carecen de pared celular). El peptidoglucano es el elemento que proporciona rigidez, por lo que también determina la forma de cada célula bacteriana. Las bacterias gramnegativas están envueltas además por membranas externas.

BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

Una bacteria grampositiva posee una *pared celular gruesa que, consta de varias capas y está formada principalmente por peptidoglucano* (150 a 500 A) que rodea la membrana citoplásmica (figura 3-6). El peptidoglucano es un exoesqueleto en forma de malla con una función semejante a la del exoesqueleto de los insectos. Sin embargo, y a diferencia de esta última estructura, el peptidoglucano de la célula es lo suficientemente poroso como para permitir la difusión de los metabolitos a la membrana plasmática. El *peptidoglucano es un elemento dave* para la estructura, la replicación y la supervivencia de la células en las condiciones normalmente hostiles en las que proliferan las bacterias. Durante una infección, el peptidoglucano puede interferir en la fagocitosis y estimular diversas respuestas inmmunitarias, como procesos pirogénicos (es decir, que inducen la aparición de fiebre).

El peptidoglucano puede degradarse mediante el tratamiento con **lisozima.** La lisozima es una enzima presente en la mucosidad y las lágrimas del ser humano que también producen las bacterias y otros microorganismos. Esta enzima es capaz de degradar el esqueleto de glucano del peptidoglucano. Sin el peptidoglucano, la bacteria sucumbe a las grandes diferencias de presión osmótica existentes a uno y a otro lado de la membrana citoplásmica y experimenta un fenómeno de lisis. La eliminación de la pared celular produce un **protoplasto,** el cual experimenta un proceso de lisis a no ser que se estabilice osmóticamente.

La célula grampositiva puede poseer también otros componentes, como los ácidos teicoicos y lipoteicoicos, y polisacáridos complejos (generalmente denominados «polisacáridos C»). La proteína M de los estreptococos y la proteína R de los estafiloco-

FIGURA 3-6. Estructura general del peptidoglucano de la pared celular. A. El peptidoglucano forma una especie de malla alrededor de la célula. B. La malla de peptidoglucano está formada por un polímero de polisacárido cruzado por **puentes** peptídicos. C. Los péptidos están entrecruzados a través de un puente peptídico existente entre la D-alanina (D-ala) terminal de una cadena y una lisina (lys) (o bien otro aminoácido de tipo diamino) de otra cadena. En *Staphylococcus aureus,* un puente de pentaglicina (gly_5) se encarga de ampliar el entrecruzamiento (véase figura). D. Representación de la estructura del peptidoglucano de *Escheríchia coli.* El ácido diaminopimélico (el aminoácido tipo diamino que se encuentra en la tercera posición del péptido) está *unido directamente* a la alanina terminal de otra cadena (de este modo se consigue el entrecruzamiento del peptidoglucano). La lipoproteína ancla la membrana externa al peptidoglucano. G, A/-acetilglucosamina; Glu, glucosamina; gly, glicina; M, ácido Al-acetilmurámico. (Tomado de Marler M, Siders JA, Simpson AI, Alien SD: *Mycology Image Atlas* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2004.)

cos también se asocian al pepidoglucano. Los **ácidos teicoicos** son unos polímeros hidrosolubles de fosfatos de poliol que están unidos al peptidoglucano mediante enlaces covalentes y son fundamentales para la viabilidad celular. Los **ácidos lipoteicoicos** poseen un ácido graso y se encuentran unidos a la membrana citoplásmica. Estas moléculas son antígenos de superficie frecuentes que diferencian los serotipos bacterianos y favorecen la fijación a otras bacterias y a receptores específicos localizados en la superficie de las células de los mamíferos (adherencia). Los ácidos teicoicos constituyen unos señalados factores de virulencia. Los ácidos lipoteicoicos son expulsados hacia el medio circundante y al medio intercelular del organismo anfitrión y, aunque débiles, son capaces de desencadenar respuestas inmunitarias semejantes a las de las endotoxinas.

BACTERIAS G RAM NEGATIVAS

Las paredes celulares gramnegativas son más complejas (tanto desde el punto de vista estructural como químico) que las de las células grampositivas (véase figura 3-2). Desde el punto de vista estructural, una pared celular gramnegativa contiene dos capas situadas en el exterior de la membrana citoplásmica. Inmediatamente por fuera de la membrana citoplásmica se encuentra una *delgada capa de peptidoglucano* que representa tan sólo un 5% a 10% del peso de la pared celular. Además, la pared celular gramnegativa *no contiene ácidos teicoicos ni lipoteicoicos*. En la parte externa de la capa de peptidoglucano se halla la **membrana externa,** la cual es exclusiva de las bacterias gramnegativas. La zona comprendida entre la superficie externa de la membrana citoplásmica y la superficie interna de la membrana externa se conoce como **espacio periplásmico.** Este espacio es un compartimento que contiene diversas enzimas hidrolíticas importantes para la degradación y metabolización por la célula de las macromoléculas de gran tamaño. Habitualmente, estas enzimas son proteasas, fosfatasas, lipasas, nucleasas y enzimas metabolizadoras de hidratos de carbono. En el caso de las especies bacterianas gramnegativas patógenas, muchos de los factores de virulencia líricos (p. ej., colagenasas, hialuronidasas, proteasas y betalactamasa) se encuentran en el espacio periplásmico. Además, este espacio contiene también componentes de los sistemas de transporte de azúcares, así como otras proteínas de unión que facilitan la captación de diferentes metabolitos y otros compuestos. Asimismo, algunas de estas proteínas de unión pueden formar parte de un sistema quimiotáctico encargado de «percibir» el entorno extracelular.

Tal como se ha mencionado anteriormente, las membranas externas (véase figura 3-2) son características de los procariotas gramnegativos. La membrana externa forma una especie de rígido saco de lona alrededor de la bacteria. *La membrana externa mantiene la estructura bacteriana y constituye una barrera impermeable a moléculas de gran tamaño* (p. ej., proteínas como la lisozima) *y moléculas hidrófobas*. También ofrece protección frente a condiciones ambientales adversas (p. ej., el sistema digestivo del organismo anfitrión, un factor importante en los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae)*. La membrana externa posee una configuración asimétrica y es una bicapa lipídica que difiere de cualquier otra membrana biológica por la estructura de su zona externa. La zona interna de esta membrana externa contiene los foslblípidos que normalmente aparecen en las membranas bacterianas. Sin embargo, la zona externa está formada fundamentalmente por una molécula anfipática (es decir, con terminaciones tanto hidrófobas como hidrófilas) denominada **lipopolisacárido (LPS).** Con excepción de las moléculas de LPS presentes en el proceso de síntesis, la zona externa de la membrana externa es la única localización donde aparecen moléculas de LPS.

El LPS también es conocido como **endotoxina** y constituye un potente estimulador de las respuestas inmunitarias. El lipopolisacárido se encarga de activar a los linfocitos B y de inducir la liberación de interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral y otros factores por parte de los macrófagos, las células dendríticas y otras células. El lipopolisacárido provoca también la aparición de fiebre e, incluso, *shock*. Tras la liberación de grandes cantidades de endotoxina al torrente circulatorio tiene lugar la llamada **reacción de Schwartzman** (coagulación intravascular diseminada). El lipopolisacárido se libera tanto hacia el medio como hacia el entorno intercelular del organismo anfitrión a partir de las bacterias presentes. Asimismo, las bacterias pertenecientes al género *Neisseria* se desprenden de grandes cantidades de un compuesto afín, el lipooligosacárido **(LOS),** que también provoca la aparición de fiebre y síntomas graves.

Aunque la gama de proteínas presentes en las membranas externas de los gramnegativos es limitada, algunas de ellas se encuentran a una concentración elevada, con lo que el contenido proteico total es superior al que existe en la membrana citoplásmica. Muchas de estas proteínas atraviesan toda la bicapa lipídica, por lo que se habla de proteínas transmembrana. Un grupo de ellas recibe el nombre de **porinas** puesto que forman poros que **permiten la difusión a través de la membrana de moléculas hidrófilas de menos de 700 Da de peso.** *Aunque el canal de la porina permite el paso de metabolitos y antibióticos hidrófilos de pequeño tamaño, actúa como barrera frente a antibióticos hidrófobos o de gran tamaño, así como frente a proteínas como la lisozima.*

Igualmente, la membrana externa contiene proteínas estructurales y moléculas receptoras para los bacteriófagos y otros ligandos. La membrana externa se conecta a la membrana citoplásmica a través de unas **zonas de adhesión** y, por otra parte, se une al peptidoglucano por medio de una **lipoproteína.** Esta lipoproteína se une al peptidoglucano por un enlace covalente y también se ancla a la membrana externa. Las zonas de adhesión proporcionan una vía membranosa para el paso de los componentes recién sintetizados de la membrana externa hacia esta.

La membrana externa se mantiene mediante enlaces catiónicos divalentes (Mg^{+2} y Ca^{+2}) formados entre los fosfatos de las moléculas de LPS y por interacciones hidrófobas entre el LPS y las proteínas existentes. Estas interacciones producen

una membrana rígida y fuerte que puede verse afectada por la acción de antibióticos (p. ej., polimixina) o mediante la eliminación de los iones de magnesio y calcio (quelación con ácido etilendiamino-tetraacético [EDTA] o tetraciclina). La alteración de la membrana externa debilita a la bacteria y favorece el paso de moléculas hidrófobas de gran tamaño. La adición de lisozima a células con una membrana externa alterada produce unos esferoplastos que, al igual que los protoplastos, son sensibles a los cambios osmóticos.

ESTRUCTURAS EXTERNAS

Algunas bacterias (grampositivas o gramnegativas) se encuentran rodeadas por unas capas laxas de proteínas o polisacáridos denominadas **cápsulas.** En los casos en que la adhesión es muy débil y el grosor o la densidad no son uniformes, se habla de **capa de limo** *(slime layer).* Las cápsulas y la capa de limo se conocen también como glucocálix. Una excepción a esta regla es *Bacillus anthracis,* que produce una cápsula polipeptídica. Aunque la cápsula apenas es visible al microscopio, puede visualizarse por la exclusión de partículas de tinta china.

Aunque las cápsulas y las capas de limo son innecesarias para el crecimiento de las bacterias, revisten una gran importancia para su supervivencia en el organismo anfitrión. *La cápsula es poco antigénica y antifagocítica; además, constituye un factor de virulencia significativo* (p. ej., *Streptococcus pneumoniae).* La cápsula puede actuar también como barrera frente a moléculas hidrófobas tóxicas (p. ej., detergentes) así como facilitar la **adherencia** a otras bacterias o a las superficies de los tejidos del anfitrión. En el caso de *Streptococcus mutans,* las cápsulas de dextrano y le vano posibilitan su fijación y adhesión al esmalte dental. Durante el cultivo *in vitro* pueden aparecer cepas bacterianas que carecen de una cápsula en ausencia de la presión del organismo anfitrión y son, por tanto, menos virulentas. Algunas bacterias (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa)* producen una **biopelícula** polisacarídica en determinadas condiciones que favorece el establecimiento de una comunidad bacteriana y protege a sus miembros de la acción de los antibióticos y las defensas del organismo anfitrión. Otra biope-*Jícula es la piuca dental causada por Streptococcus mutans.*

Los **flagelos** *son unos propulsores en forma de* cuerda que están formados por unas subunidades proteicas enrolladas helicoidalmente **(flagelina);** asimismo, se unen a las membranas de las bacterias mediante unas estructuras (gancho y cuerpo basal) y se impulsan por el potencial de membrana (véase figura 3-5). Las especies bacterianas pueden tener uno o varios flagelos en su superficie, los cuales pueden anclarse en diferentes partes de la célula. Los flagelos proporcionan motilidad a las bacterias y permiten que la célula se dirija hacia los nutrientes y evite las sustancias tóxicas **(quimiotaxis).** Las bacterias se acercan a sus nutrientes nadando en línea recta para girar luego bruscamente y continuar en una nueva dirección. Este período de desplazamiento aumenta a medida que se incrementa la concentración de la sustancia quimioatrayente. La dirección del giro flagelar determina si las bacterias continúan nadando o bien giran. Los flagelos portan también factores antigénicos y determinantes de la cepa bacteriana.

Las **fimbrias (pili)** (de «orlas» en latín) son unas estructuras piliformes que se localizan en la parte externa de las bacterias y están formadas por unas subunidades proteicas **(pilina).** Las fimbrias se diferencian morfológicamente de los flagelos por su menor diámetro (3-8 nm frente a 15-20 nm) y carecer de una estructura helicoidal. Por regla general, a lo largo de toda la superficie de la célula bacteriana existen varios centenares de fimbrias dispuestas de forma uniforme. Su tamaño puede ser de hasta 15-20 mm o muchas veces el tamaño de la célula.

Las fimbrias favorecen la adhesión a otras bacterias o al organismo anfitrión (sus nombres alternativos son adhesinas, lectinas, evasinas y agresinas). Como factor de adherencia **(adhesina),** las fimbrias constituyen un importante determinante de virulencia en la colonización e infección del aparato urinario por E. *coli,* al igual que en la infección por *Neisseria gonorrhoeae* y otras bacterias. Los extremos de las fimbrias pueden contener también unas proteínas (lectinas) que se fijan a azúcares específicos (p. ej., manosa). Los ***pili* F *(pili* sexuales)** se unen a otras bacterias y configuran una estructura tubuliforme para la transferencia horizontal de grandes segmentos de los cromosomas bacterianos. Estos *pili* están codificados por un plásmido (F).

EXCEPCIONES BACTERIANAS

Las **micobacterias** poseen una capa de peptidoglucano (con una estructura ligeramente distinta), que está entrelazado y unido mediante un enlace covalente a un polímero de arabinogalactano, y rodeado de una capa Íipídica ceriforme de ácido micólico (ácidos grasos tipo (b-hidroxi con ramificaciones a y de alto peso molecular), factor de agregación de micobacterias *(cord)* (glucolípido de trehalosa y dos ácidos micólicos), waxD (glucolípido de 15 a 20 ácidos micólicos y azúcar) y sulfolípidos. Estas bacterias se definen como **acidorresistentes.** La capa Íipídica es antifagocítica y responsable de la virulencia de estas bacterias. Igualmente, los microorganis*mos pertenecientes a los géneros Corynebacterium y Nocaráia producen ácidos micólicos. También los* ***micoplasmas*** constituyen una excepción puesto que carecen de una pared celular de peptidoglucano e incorporan en sus membranas moléculas de esteroides procedentes del organismo anfitrión.

Estructura y biosíntesis de los principales componentes de la pared celular bacteriana

Los componentes de la pared celular son estructuras grandes que están formadas por polímeros de subunidades. Este tipo de es-

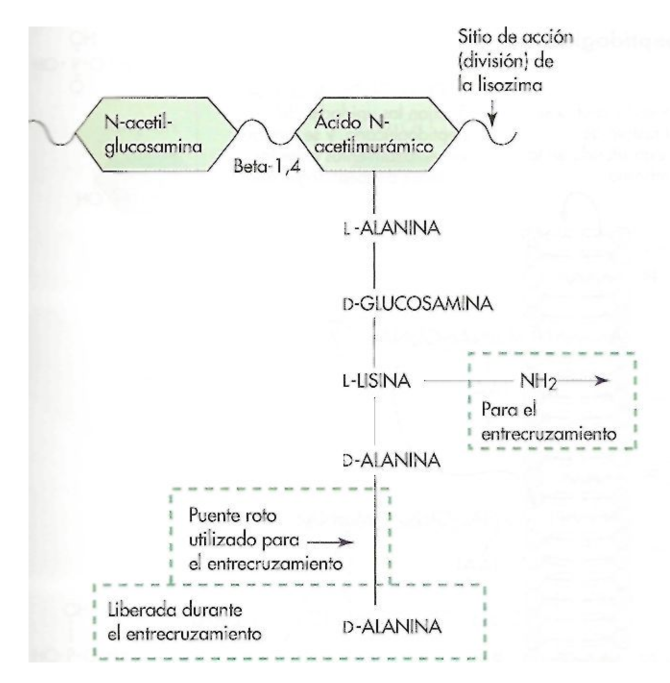


FIGURA 3-7. Precursor del peptidoglucano. El peptidoglucano se elabora a partir de unidades prefabricadas que contienen un pentapéptido úni--o al ácido N-acetilmurámico (MurNAc). El pentapéptido contiene una unidad D-alanina-D-alanina (en posición terminal). Este dipéptido es necesario para el entrecruzamiento del peptidoglucano y constituye la base de acción de los antibióticos betalactámicos y de la vancomicina.

tructura facilita su síntesis. Del mismo modo que los astronautas fabrican en el espacio una estación espacial, las bacterias lian de enfrentarse a diversos problemas durante el proceso de conexión de los componentes de su pared celular. La síntesis ¿e peptidoglucano, lipopolisacárido, ácidos teicoicos y la cápsula tiene lugar en el exterior de la bacteria en un espacio ale;ado de la maquinaria de síntesis y las fuentes de energía del citoplasma situado en el seno de un ambiente inhóspito. Tanto en el caso de la estación espacial como en las bacterias, las subunidades y los precursores prefabricados que formarán la estructura final se ensamblan en el interior en un proceso «industrial», se unen a una estructura y a continuación son transportados a la superficie y conectados a la estructura preexistente. En las bacterias, el transportador molecular semejante a una cinta es un gran fosfolípido hidrófobo denominado **bactoprenol (undecaprenol, [isoprenoide $C_{;5}$]).** Para disponer de la potencia necesaria y poder efectuar las reacciones de conexión que ocurren fuera de la célula, los precursores prefabricados deben estar también activados por enlaces de alta energía (p. ej., fosfatos) u otros medios. En las bacterias gramnegativas, los componentes de la membrana externa pueden llegar a esta a través de las zonas de adhesión.

PEPTIDOGLUCANO (MUCOPÉPTIDO, MUREÍNA)

El peptidoglucano es una malla rígida formada por cadenas Lineales de polisacáridos (semejantes a una soga) que están unidas a través de péptidos. A su vez, el polisacárido se compone de disacáridos repetidos de **N-acetilglucosamina (GlcNAc, NAG, G) y ácido JV-acetilmurámico (MurNAc, NAM, M)** (figuras 3-7; véase figura 3-6).

Al ácido N-acetilmurámico se encuentra unido un tetrapéptido. Este péptido es poco habitual, puesto que contiene aminoácidos tanto en forma D como en forma L (en la naturaleza normalmente no existen aminoácidos en forma D) y, además, se produce mediante la acción de enzimas en lugar de por intervención del ribosoma. Los dos primeros aminoácidos unidos al ácido N-acetilmurámico pueden variar en distintos microorganismos.

Los aminoácidos tipo diamino que figuran en tercera posición son esenciales para el entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano. Como ejemplos de aminoácidos tipo diamino pueden citarse la lisina y los ácidos diaminopimélico y diaminobutírico. El entrecruzamiento con el péptido se forma entre la amina libre del aminoácido tipo diamino y la D-alanina situada en la cuarta posición de otra cadena. Las bacterias de la especie *S. aureus* y otras bacterias grampositivas introducen un puente (p. ej., pentaglicina) entre estos aminoácidos con el fin de aumentar la longitud del entrecruzamiento. La forma precursora del péptido posee una D-alanina adicional que se libera durante la formación del entrecruzamiento.

En las bacterias grampositivas, el peptidoglucano forma múltiples capas y presenta, a menudo, una conformación tridimensional que origina una pared celular muy fuerte y rígida. Por el contrario, el peptidoglucano de la pared celular de las bacterias gramnegativas suele componerse de una sola capa. La rigidez de la malla de peptidoglucano depende del número de entrecruzamientos y de su longitud. En la figura 3-7 se muestra el lugar donde la **lisozima** escinde el glucano del peptidoglucano.

SÍNTESIS DEL PEPTIDOGLUCANO

La síntesis del peptidoglucano consta de cuatro pasos (figura 3-8). En primer lugar, en el interior de la célula la glucosamina se convierte en ácido N-acetilmurámico (MurNAc) a través de un proceso enzimático; a continuación este es activado energéticamente mediante una reacción con trifosfato de uridina (UTP) para formar difosfato de uridina-ácido N-acetilmurámico (UDP-MurNAc). Después, el precursor pentapéptido UDP-MurNAC se ensambla a través de una serie de pasos enzimáticos.

En segundo lugar, el pentapéptido UDP-MurNAC se une mediante un enlace pirofosfato a la «cinta transportadora» de **bactoprenol** en la membrana citoplásmica y se libera monofosfato de uridina (UMP). Se añade entonces N-acetilglucosamina (GlcNAc) para dar lugar al disacárido que formará el peptidoglucano. Algunas bacterias (como *S. aureus)* añaden una pentaglicina u otra cadena al aminoácido tipo diamino en la posición tercera de la cadena peptídica con el fin de aumentar la longitud del entrecruzamiento. En tercer lugar, la molécula de bactoprenol traslada al exterior de la célula el precursor del pentapéptido disacárido. A continuación, el di-

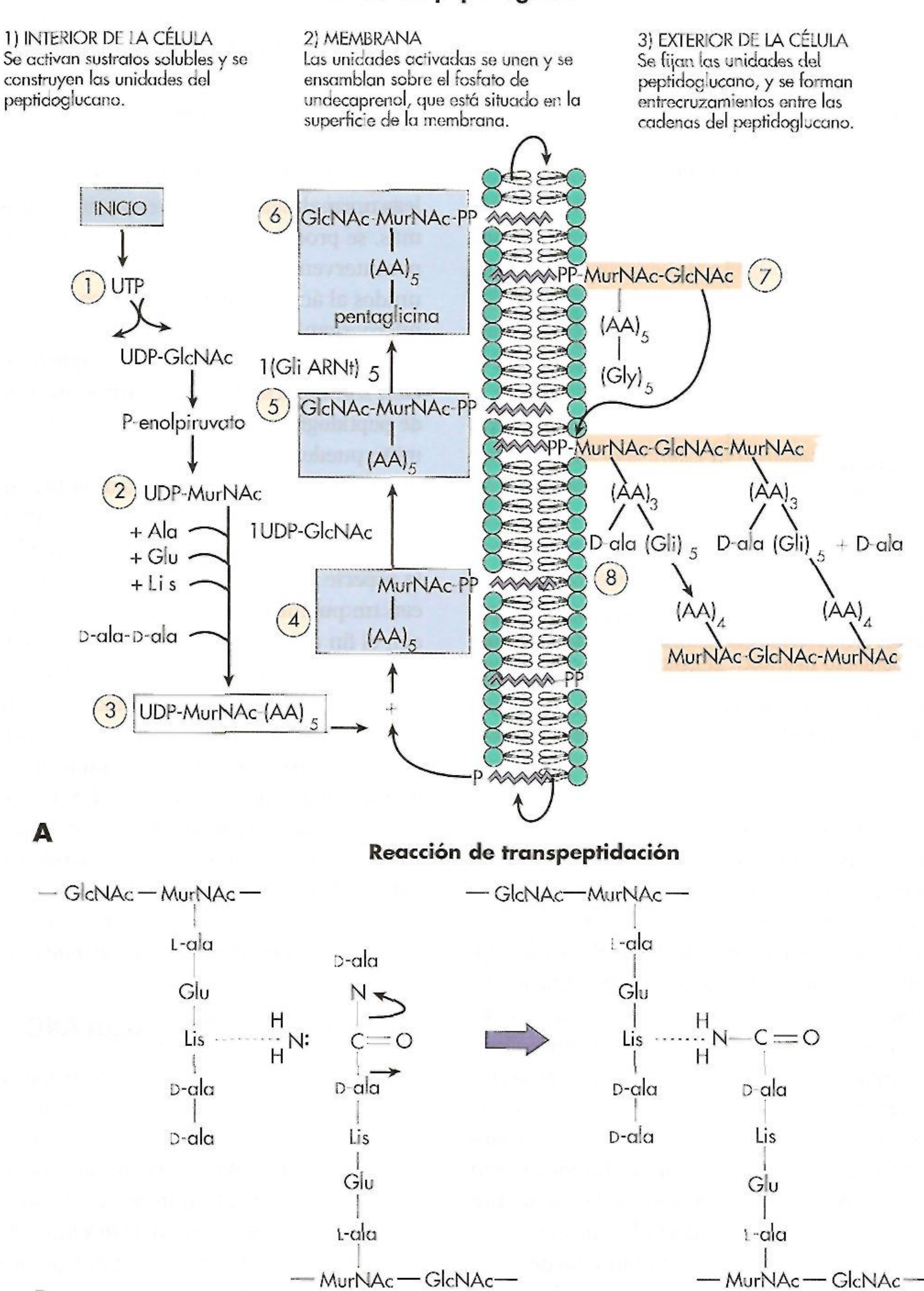


FIGURA 3-8. Síntesis del peptidoglucano. A. La síntesis del peptidoglucano ocurre en tres fases: 1) El peptidoglucano se sintetiza a partir de unas unidades prefabricadas que se producen y activan para la unión y transporte en el interior de la célula. 2) En la membrana, las unidades se unen a la cinta transportadora de fosfato de undecaprenol, con lo que se finaliza su proceso de fabricación. 3) La unidad es trasladada al exterior de la célula, donde se une a la cadena de polisacárido y, asimismo, se entrecruza con el péptido para dar por finalizada su construcción. Una construcción de este tipo puede compararse al montaje de una estación espacial. B. La reacción de entrecruzamiento es una transpeptidación. Un enlace peptídico (producido en el interior de la célula) es canjeado por otro (en el exterior de la célula) con liberación de D-alanlna. Las enzimas que catalizan la reacción se denominan D-alanlna, D-alanina-transpeptidasa-carboxipeptidasas. Estas enzimas son los objetivos de los antibióticos betalactámicos, por lo que también se denominan *proteínas de unión a la penicilina.* (© *American Society ofClinical Pathologists.* Reimpreso con autorización.)

•

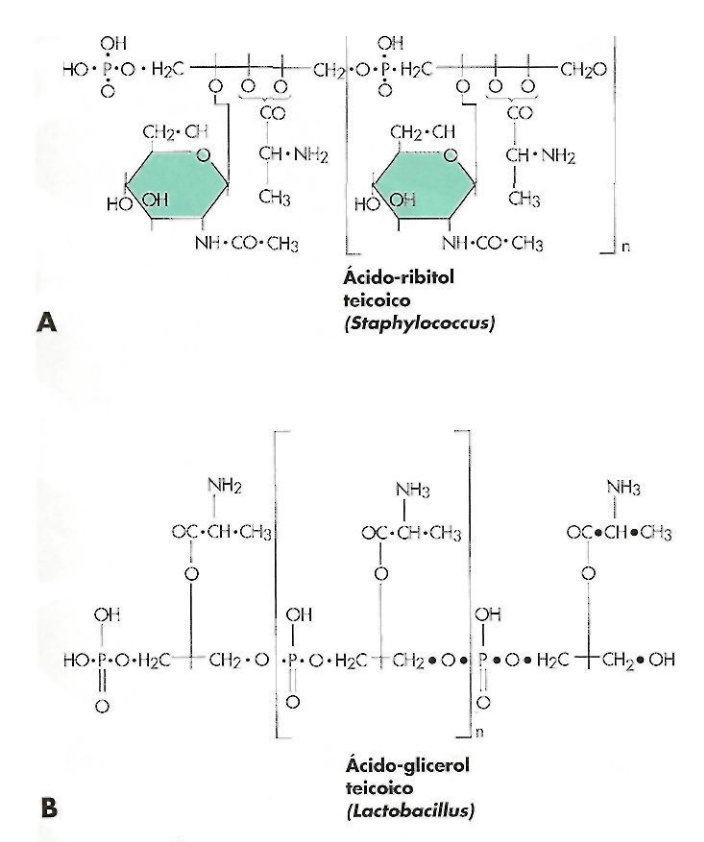


FIGURA 3-9. Ácido teicoico. El ácido teicoico es un polímero de ribitol modificado químicamente **(A)** o bien de glicerol fosfato **(B).** La naturaleza de la modificación (p. ej., azúcares, aminoácidos) puede definir el serotipo de la bacteria. El ácido teicoico puede estar unido mediante un enlace covalente al peptidoglucano. El ácido teicoico está anclado a la membrana citoplásmica mediante un enlace covalente con un ácido graso.

sacárido GlNAc-MurNAc se une a una cadena polipeptídica mediante la acción de unas enzimas conocidas como **transglucosilasas** que utilizan como fuente de energía para la reacción un enlace pirofosfato formado entre el disacárido y el bactoprenol. Posteriormente, el pirofosfato de bactoprenol se transforma de nuevo en fosfato de bactoprenol y se recicla. En la cuarta etapa del proceso de síntesis (la cual tiene lugar en el exterior de la célula, aunque en la proximidad de la superficie de la membrana), las cadenas de péptidos procedentes de cadenas adyacentes de glucanos se entrecruzan entre sí mediante el intercambio de un puente peptídico **(transpeptidación)** entre la amina libre del aminoácido situada en la tercera posición del pentapéptido (p. ej., lisina) o la extremo N-terminal de la cadena de pentaglicina unida, por un lado, y la D-alanina que está en la posición cuarta de la otra cadena peptídica, por otro lado, con lo que se libera la D-alanina terminal del precursor. Este paso no exige la presencia de energía puesto que los puentes peptídicos ya disponen de ella.

La reacción de entrecruzamiento es catalizada por **transpeptidasas** ligadas a la membrana. Unas enzimas afines, las **DD-carboxipeptidasas,** se encargan de eliminar las D-alaninas terminales extra con el objeto de limitar el grado de entrecruzamiento). Las transpeptidasas y las carboxipeptidasas se denominan **proteínas de unión a la penicilina (PBPs, *Penicillin-binding proteins*),** puesto que constituyen los objetivos de la penicilina y otros antibióticos betalactámicos. Cuando se unen a estas enzimas, la penicilina y los betalactámicos afines se asemejan a la conformación del «estado de transición» del sustrato D-alanina-D-alanina (D-ALA-D-ALA). Para la extensión del peptidoglucano se utilizan diferentes proteínas de unión a la penicilina que crean un tabique para la división celular y modelan la estructura en malla del peptidoglucano (forma de la célula).

El peptidoglucano está sometido a unos procesos de síntesis y degradación constantes. Las **autolisinas,** como lisozima, son importantes en la determinación de la forma de la bacteria. La inhibición de la síntesis o el entrecruzamiento del peptidoglucano no detiene a las autolisinas, sino que su acción debilita la malla y la estructura bacteriana hasta ocasionar la lisis y la muerte celulares. La síntesis de nuevo peptidoglucano no tiene lugar durante la fase de agotamiento de nutrientes, lo que ocasiona su debilitamiento y, en consecuencia, la disminución de la fiabilidad de la tinción de Gram.

En la medicina es fundamental conocer el proceso de biosíntesis del peptidoglucano, puesto que este tipo de reacciones son exclusivas de las células bacterianas y, por tanto, pueden ser inhibidas con escasos o nulos efectos adversos para las células del organismo anfitrión (el ser humano). Diversos antibióticos actúan sobre uno o más pasos de esta vía (véase capítulo 20).

ÁCIDOS TEICOICOS

Los **ácidos teicoicos y lipoteicoicos** son polímeros de ribosa o glicerol modificados químicamente y unidos por grupos fosfato (figura 3-9). A los grupos hidroxilo del glicerol o de la ribosa pueden unirse azúcares, colina o D-alanina, los cuales actúan como determinantes antigénicos. Estas moléculas se diferencian mediante la utilización de anticuerpos y pueden determina el serotipo bacteriano. El ácido lipoteicoico posee un ácido graso que está unido a la membrana. El ácido teicoico se sintetiza a partir de subunidades de manera semejante al peptidoglucano. El ácido teicoico y algunas **proteínas de superficie** (p. ej., la proteína A de *S. aureus)* son secretados de las células para después unirse enzimáticamente al grupo N-terminal del péptido del peptidoglucano.

LIPOPOLISACARIDO

El **lipopolisacarido (LPS; endotoxina)** *está formado por tres secciones estructurales: lípido A, región central delpolisacárido (región central rugosa) y antígeno 0* (figura 3-10). El lípido A constituye un componente básico del lipopolisacarido que es esencial para la viabilidad de la bacteria. *El lípido A es el responsable de la actividad endotóxica del lipopolisacarido.* Posee un esqueleto de tipo disacárido glucosamina fosforilado con ácidos grasos para fijar la estructura a la membrana externa.

Lipopolisacárido (LPS)

Unidades repetidas (hasta 40) — Antígeno O

Región central *(core)* — Región central *(core)* del polisacárido

Disacárido difosfato

Ácidos grasos — Lípido A

A

Unidad repetida: antígeno O

Ejemplo: (repetida hasta 40 veces)

Manosa-abecuosa
Ramnosa
Galactosa

B

Región central *(core)*

Glu-GlcNAc
Gal
Glu-Gal
Hep
Hep-P-P-Eth-N
KDO
KDO-KDO-P-Eth-N

KDO	= ceto-desoxi-octanoato
Hep	= L-glicero-D-manoheptosa
HM	= ácido beta-hidroximirístico (C_{14})
LM	= ácido lauroximirístico
MM	= ácido miristoximirístico
Rth-N	= etanolamina
Glu	= glucosa
GlcNAc	= N-acetilglucosamina
Gal	= galactosa
P	= fosfato

C

REGIÓN CENTRAL *(CORE)*

Lípido A

H_2O_3P-O … $O-PO_3H_2$

D (MM) (LM) (HM) (HM)

FIGURA 3-10. El lipopolisacárido de la cobertura celular gramnegativa. A Segmento del polímero, mostrando la disposición de los principales componentes. Cada molécula de LPS posee un lípido A, una región central del polisacárido y numerosas unidades de antígeno 0. B. Estructura del lípido A de *Salmonella typhimurium.* C. Región central *(core)* del polisacárido. D. Unidad típica repetida *(S. typhimurium).* (Tomado de Brooks GF, Butel JS, Ornston LN, eds.: *Jawetz, Melnick and Aldenberg's medical microbiology,* ed 19, Norwalk, Conn, 1991, Appleton & Lange.)

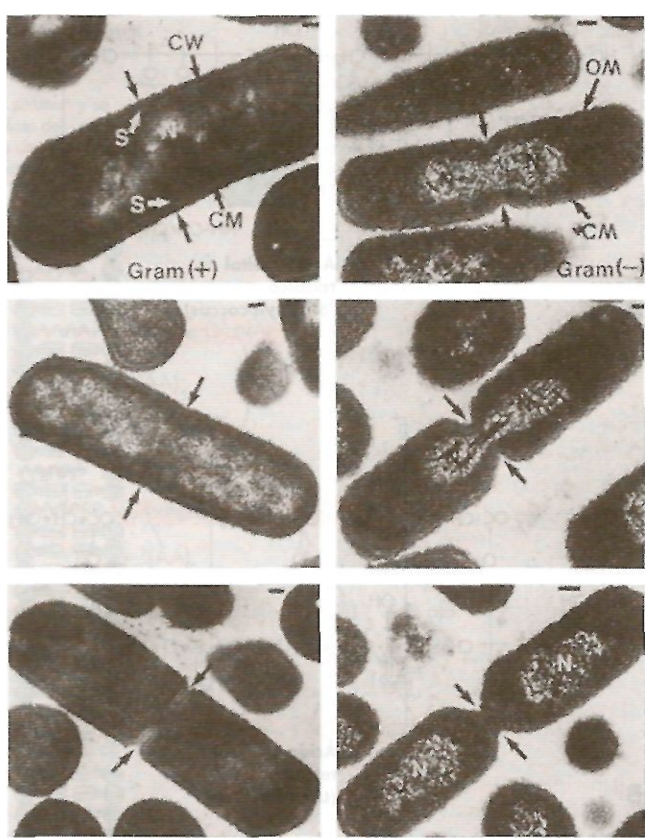


FIGURA 3-11. Fotografías al microscopio electrónico de la división celular de bacterias grampositivas *(Bacillus subtilis) (izquierda)* y de la división celular de bacterias gramnegativas *(Escherichia coli) (derecha).* Progresión de la división celular. CM, membrana citoplásmica; CW, pared celular; N, nucleoide; OM, membrana externa; S, tabique (septo). Barra = 0,2 um. (Tomado de Slots J, Taubman MA, edis., *Contemporary oral biologyand immunology,* St Louis, 1992, Mosby.)

Los fosfatos conectan las unidades de lipopolisacárido formando agregados. Así, una cadena de azúcares se une al esqueleto disacárido y se extiende hacia el exterior de la bacteria. La región central *(core)* del lipopolisacárido es un lipopolisacárido ramificado formado por un número de azúcares comprendido entre 9 y 12. La mayor parte de esta región central también es clave para la estructura del lipopolisacárido y la viabilidad de la bacteria. Contiene un azúcar fosforilado (2-ceto-3-desoxi-octanoato) poco frecuente. El antígeno O está unido a la región central y se proyecta hacia el exterior de la bacteria. Se trata de un largo lipopolisacárido lineal formado por 50 a 100 unidades sacarídicas (de 4 a 7 moléculas de azúcar por unidad). El lipooligosacárido, presente en las especies pertenecientes al género *Neisseria,* carece de la porción de antígeno O del LPS y se desprende con facilidad de la célula bacteriana.

La estructura del lipopolisacárido se utiliza en la clasificación de las bacterias. La estructura básica del lípido A es idéntica en las bacterias afines y, por otra parte, es semejante en todas las bacterias gramnegativas de la familia *Enterohacteriaceae.* La región central es idéntica en cada especie bacteriana. El antí-

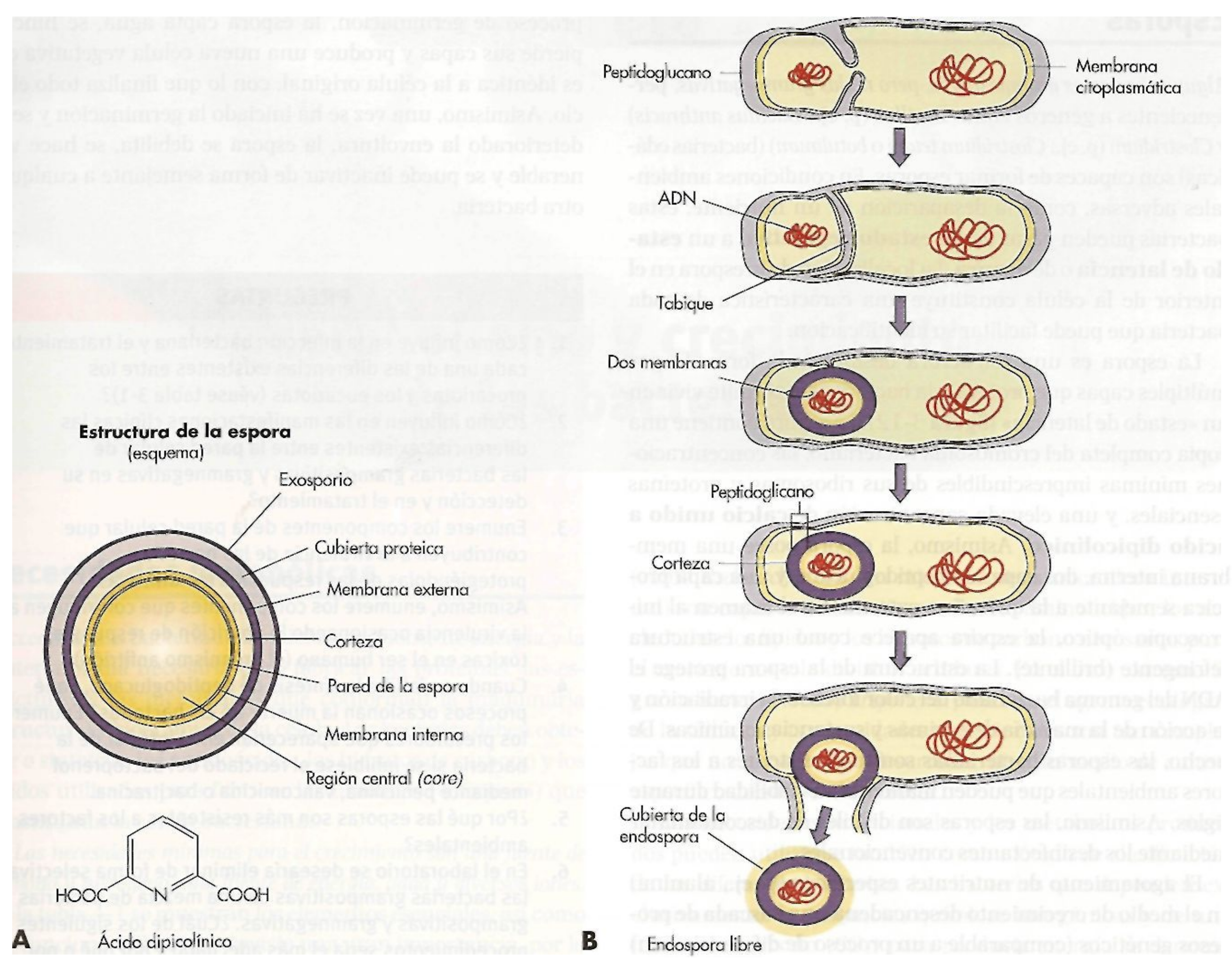


FIGURA 3-12. Endosporas. A. Estructura de una espora. B. Esporogénesis, el proceso de la formación de endosporas.

geno O diferencia los serotipos (cepas) de una especie bacteriana determinada. Por ejemplo, el serotipo 0157:H7 se emplea para identificar cepas de *E. coli* que producen el síndrome hemolítico-urémico.

El lípido A y la región central son sintetizadas de forma secuencial en la superficie interna de la membrana citoplásmica por diversas enzimas. Las unidades repetidas de antígeno O se unen a una molécula de bactoprenol y a continuación se transfieren a una cadena de antígeno O en fase de formación. Una vez formada, la cadena de antígeno O se transfiere a la estructura de la región central del lípido A. A través de las zonas de adhesión, la molécula de lipopolisacárido se desplaza hacia la superficie exterior de la membrana externa.

División celular

La replicación del cromosoma bacteriano desencadena también el inicio de la división celular (figura 3-11). La producción de dos células hijas exige el crecimiento y la ampliación de los componentes de la pared celular, seguidos de la formación de un tabique (pared cruzada) que dividirá las bacterias hijas en dos células. Este tabique se compone de dos membranas separadas por dos capas de peptidoglucano. La formación del tabique se inicia en la zona media de la célula, en un punto definido por la presencia de complejos proteicos unidos a un anillo proteico filamentoso que tapiza el interior de la membrana citoplásmica. El tabique crece a partir de zonas opuestas hacia el centro de la célula y provoca la separación de las células hijas. Este proceso requiere la presencia de unas transpeptidasas especiales (PBPs) y otras enzimas. En los estreptococos, estas zonas de crecimiento forman un ángulo de 180°, lo que ocasiona un crecimiento lineal de cadenas de bacterias. En cambio, la zona de crecimiento se dispone en un ángulo de 90° en los estafilococos. Una separación incompleta del tabique puede hacer que las bacterias permanezcan unidas y formen cadenas (p. ej., estreptococos) o cúmulos (p. ej., estafilococos).

Esporas

Algunas bacterias grampositivas, pero no las gramnegativas, pertenecientes a géneros como *Bacillus* (p. ej., *Bacillus anthracis)* y *Clostridium* (p. ej., *Clostridium tetará* o *botulinum)* (bacterias edáficas) son capaces de formar esporas. En condiciones ambientales adversas, como la desaparición de un nutriente, estas bacterias pueden pasar de un **estado vegetativo** a un **estado de** latencia o de **espora.** La localización de la espora en el interior de la célula constituye una característica de cada bacteria que puede facilitar su identificación.

La espora es una estructura deshidratada formada por múltiples capas que protege a la bacteria y le permite vivir en un «estado de latencia» (figura 3-12). La espora contiene una copia completa del cromosoma bacteriano, las concentraciones mínimas imprescindibles de sus ribosomas y proteínas esenciales, y una elevada concentración de **calcio unido a ácido dipicolínico.** Asimismo, la espora posee una membrana interna, dos capas de peptidoglucano y una capa proteica semejante a la queratina externa. En el examen al microscopio óptico, la espora aparece como una estructura refringente (brillante). La estructura de la espora protege el ADN del genoma bacteriano del calor intenso, la irradiación y la acción de la mayoría de enzimas y sustancias químicas. De hecho, las esporas bacterianas son tan resistentes a los factores ambientales que pueden mantener su viabilidad durante siglos. Asimismo, las esporas son difíciles de descontaminar mediante los desinfectantes convencionales.

El agotamiento de nutrientes específicos (p. ej., alanina) en el medio de crecimiento desencadena una cascada de procesos genéticos (comparable a un proceso de diferenciación) que ocasiona la producción de una espora. Los ARN mensajeros de la espora comienzan a transcribirse al tiempo que otros ARNm dejan de hacerlo. Asimismo, se produce ácido dipicolínico y con frecuencia se eliminan antibióticos y toxinas. Tras la duplicación del cromosoma, una copia de ADN y los contenidos citoplásmicos **(región central** o ***core)*** son rodeados por la membrana citoplásmica, el peptidoglucano y la membrana del tabique. De este modo, el ADN queda recubierto por las dos capas de membrana y el peptidoglucano que normalmente dividiría a la célula. Estas dos capas están rodeadas por la **corteza,** formada por una capa delgada interna de peptidoglucano rígido entrecruzado que rodea una membrana (que acostumbra a ser la membrana citoplásmica) y por una laxa capa externa de peptidoglucano. La corteza se rodea de una dura **capa proteica semejante a la queratina** que protege a la espora. La duración del proceso es de 6 a 8 horas.

La germinación o transformación de las esporas en el estado vegetativo se estimula por la alteración de la continuidad de la capa externa debido a factores mecánicos, el pH, el calor u otros parámetros; asimismo, requiere la presencia de agua y un nutriente desencadenante (p. ej., alanina). El proceso dura aproximadamente 90 minutos. Cuando ha empezado el proceso de germinación, la espora capta agua, se hincha, pierde sus capas y produce una nueva célula vegetativa que es idéntica a la célula original, con lo que finaliza todo el ciclo. Asimismo, una vez se ha iniciado la germinación y se ha deteriorado la envoltura, la espora se debilita, se hace vulnerable y se puede inactivar de forma semejante a cualquier otra bacteria.

PREGUNTAS

1. ¿Cómo influye en la infección bacteriana y el tratamiento cada una de las diferencias existentes entre **los** procariotas y los eucariotas (véase tabla 3-1)?
2. ¿Cómo influyen en las manifestaciones clínicas las diferencias existentes entre la pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas en su detección y en el tratamiento?
3. Enumere los componentes de la pared celular que contribuyen a la virulencia de las bacterias protegiéndolas de las respuestas inmunitarias. Asimismo, enumere los componentes que contribuyen a la virulencia ocasionando la aparición de respuestas tóxicas en el ser humano (el organismo anfitrión).
4. Cuando se inhibe la síntesis de peptidoglucano, ¿qué procesos ocasionan la muerte de las bacterias? Enumere los precursores que aparecerían en el interior de la bacteria si se inhibiese el reciclado del bactoprenol mediante penicilina, vancomicina o bacitracina.
5. ¿Por qué las esporas son más resistentes a los factores ambientales?
6. En el laboratorio se desearía eliminar de forma selectiva las bacterias grampositivas de una mezcla de bacterias grampositivas y gramnegativas. ¿Cuál de los siguientes procedimientos sería el más adecuado y por qué o **por** qué **no?**
   a. Tratamiento con ácido etilendiamino-tetraacético (un quelante catiónico divalente).
   b. Tratamiento con un detergente suave.
   c. Tratamiento con lisozima.
   d. Tratamiento con transpeptidasa.
   e. Tratamiento com ampicilina (un antibiótico betalactámico hidrófilo).

Bibliografía

Daniel RA, Errington J: Control of cell morphogenesis in bacteria: two distinct ways to make a rod-shaped cell, *Cell* 113:767-776,2003.
Davis BD et al, editors: *Microbiology*, ed 4, Philadelphia, 1990, Lippincott.
Lutkenhaus J: The regulation of bacterial cell división: a time and place forit, *Curr Opin Microbiol* 1: 210-215,1998.
Nanninga N: Morphogenesis of Escherichia coli, *Microbiol Mol BiolEev* 62:110-129,1998.
Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, Academic Press, 2002.
Talaro K, Talaro A, editors: *Foundations in microbiology*, ed 4, New York, 2002, McGraw Flill.



CAPÍTULO 4

Metabolismo y crecimiento de las bacterias

Necesidades metabólicas

El crecimiento bacteriano requiere una fuente de energía y la materia prima necesaria para fabricar las proteínas, las estructuras y las membranas que conforman la maquinaria estructural y bioquímica de la célula. Las bacterias deben obtener o sintetizar los aminoácidos, los hidratos de carbono y los lípidos utilizados para fabricar las unidades («bloques») que constituirán la célula bacteriana.

Las necesidades mínimas para el crecimiento son una fuente de carbono y nitrógeno, una fuente de energía, agua y diversos iones. En la tabla 4-1 se muestran los elementos esenciales, así como sus funciones. El **hierro** reviste una gran importancia, por lo que muchas bacterias secretan unas proteínas especiales (sideróforos) para «secuestrar» el hierro presente en el medio.

Aunque el oxígeno (gas 0_2) es esencial para el ser humano, en realidad constituye una sustancia tóxica para muchas bacterias. Algunos microorganismos (p. ej., *Clostridium perfringens,* causante de gangrena gaseosa) no pueden crecer en presencia de oxígeno. Este tipo de bacterias son conocidas como **anaerobias estrictas.** En cambio, otras bacterias (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis,* agente etiológico de la tuberculosis) requieren la presencia de oxígeno molecular para su crecimiento y, en consecuencia, se denominan **aerobias estrictas.** Sin embargo, la mayor parte de las bacterias puede crecer tanto en presencia como en ausencia de oxígeno, en cuyo caso reciben el nombre de **anaerobias facultativas.**

Aunque algunas bacterias (p. ej., las quimiotrofas) pueden obtener energía directamente de la oxidación de iones metálicos como el hierro y otras son capaces de realizar la fotosíntesis (p. ej., cianobacterias), las bacterias patógenas obtienen su energía a través de la degradación de azúcares, lípidos y proteínas. Asimismo, cuando se les suministran los nutrientes inorgánicos que aparecen en la tabla 4-1 junto a una fuente simple de carbono (p. ej., glucosa), ciertas bacterias (como *Escherichia coli,* un miembro de la microflora intestinal) son capaces de sintetizar todos los aminoácidos, los núcleo tidos, los lípidos y los hidratos de carbono necesarios para el crecimiento y la división celulares. En el otro extremo figuran bacterias como *Treponemapallidum,* el agente etiológico de la sífilis, cuyas necesidades nutricionales son tan complejas que no se ha podido desarrollar ningún medio de cultivo específico donde puedan crecer.

Las necesidades nutricionales y los metabolitos producidos pueden utilizarse también como método de clasificación de las diferentes bacterias. Las bacterias que dependen exclusivamente de sustancias químicas inorgánicas y de una fuente de carbono ($C0_2$) para producir energía se denominan autótrofas (litótrofas), mientras que las bacterias y las células animales que requieren fuentes de carbono orgánico se conocen como heterótrofas (organótrofas). Los laboratorios de microbiología clínica diferencian a las bacterias por su capacidad de proliferar en fuentes de carbono específicas (p. ej., la lactosa) y por sus productos metabólicos finales (p. ej., etanol, ácido láctico, ácido succínico).

Metabolismo y conversión de la energía

Para sobrevivir, todas las células precisan de un aporte constante de energía. Esta energía, habitualmente en forma de trifosfato de adenosina (ATP), se obtiene a partir de la degradación controlada de diversos sustratos orgánicos (hidratos de carbono, lípidos y proteínas). Este proceso de degradación de los sustratos y de su conversión en energía utilizable se conoce como **catabolismo.** La energía así obtenida puede luego emplearse en la síntesis de los componentes celulares (paredes celulares, proteínas, ácidos grasos y ácidos nucleicos), proceso que recibe el nombre de **anabolismo.** El conjunto de estos dos procesos, que están

TABLA 4-1. Elementos esenciales, sus fuentes y funciones en los procariotas

Elemento	Fuente	Función en el metabolismo
Elementos esenciales mayores		
C	Compuestos orgánicos, $C0_2$	Principales componentes del material celular
0	0_2, H_20, compuestos orgánicos	
H	H_2, H_20, compuestos orgánicos	
N	NH_4^+, $N0_3$", N_2, compuestos orgánicos	
S	$S0_4^{2}$~, HS-„ S°, compuestos de azufre orgánico	Componente de los aminoácidos azufrados, cisteína, metionina, pirofosfato de tiamina, coenzima A, biotina y ácido a-lipoico
P	$HP0_4^{2}$"	Componente de los ácidos nucleicos, fosfolípidos, nucleótidos
K	K^+	Principal catión inorgánico, cofactor (p. ej., piruvatocinasa)
Mg	Mg^{2+}	Cofactor de muchas enzimas (p. ej., cinasas); componente de las paredes celulares, membranas y ribosomas
Ca	Ca^{2+}	Componente de exoenzimas (amilasas, proteasas) y de las paredes celulares; principal componente de las endosporas (como dipicolinato calcico)
Fe	Fe^{2+}, Fe^{3+}	Presente en citocromos, ferredoxinas y otras proteínas con hierro-azufre; cofactor (deshidratasas)
Na	Na^+	Transporte
Cl	cr	Importante anión inorgánico
Elementos esenciales menores		
Zn	Zn^2	Componente de las enzimas alcohol-deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, aldolasa, ARN-polimerasa y ADN-polimerasa
Mn	Mn^{2+}	Presente en la superóxido-dismutasa; cofactor de las enzimas PEP-carbocinasa, isocitrato-sintasa
Mo	$Mo0_4^{2}$"	Presente en la nitratorreductasa, nitrogenasa, xantina-deshidrogenasa y formatodeshidrogenasa
Se	SeCV"	Componente de la glicina-reductasa y la formato-deshidrogenasa
Co	Co^{2+}	Elemento necesario en las enzimas que contienen coenzima B12 (glutamatomutasa, metilmalonil-coenzíma A-mutasa)
Cu	Cu^{2+}	Presente en la citocromo-oxidasa y la nitrito-reductasa
Ni	Ni^{2+}	Presente en la ureasa, hidrogenasa y factor F_{430}
W	$W0_4^{2-}$	Presente en algunas formato-deshidrogenasas

Modificado de Gottschalk E: *Bacterial metabolism,* ed 2. New York, Springer-Veriag, 1985.

muy interrelacionados e integrados, se conoce como **metabolismo intermedio.**

Por regla general, el proceso metabólico comienza en el ambiente celular externo con la hidrólisis de grandes macromoléculas por parte de enzimas específicas (figura 4-1). Las moléculas de menor tamaño así obtenidas (monosacáridos, péptidos cortos y ácidos grasos) son transportadas luego a través de las membranas celulares hacia el interior del citoplasma por medio de unos mecanismos de transporte (activos o pasivos) específicos de cada metabolito. Estos mecanismos pueden utilizar un transportador *(carrier)* específico o bien proteínas de transporte de membrana con el fin de concentrar metabolitos a partir del medio extracelular. Los metabolitos se transforman en un producto intermedio universal, el **ácido pirúvico,** a través de una o más rutas. A partir del ácido pirúvico, los carbonos se pueden destinar a la producción de energía o bien a la síntesis de nuevos hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos y ácidos nucleicos.

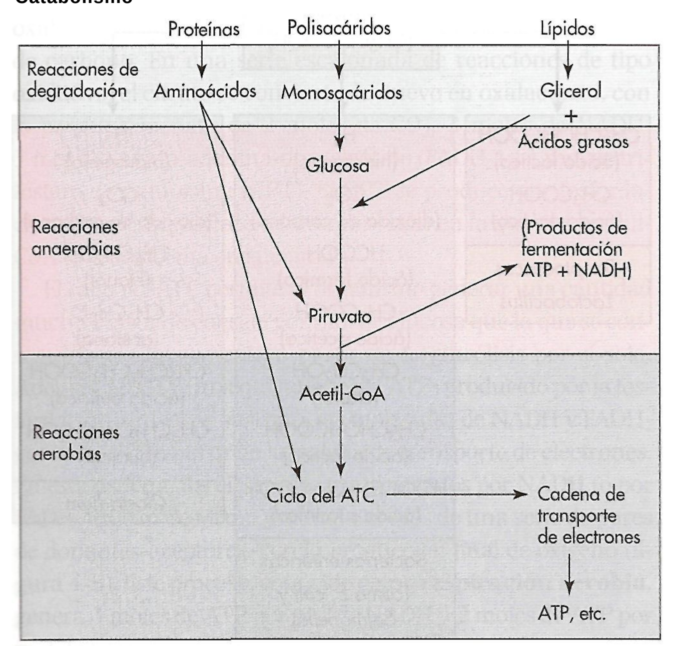


FIGURA 4-1: El catabolismo de las proteínas, polisacáridos y lípidos produce glucosa, piruvato o productos intermedios del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) y, finalmente, energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) o de la forma reducida de la nicotinamida-adenina dinucleóíido (NADH).

METABOUSf DE LA GLUCOSA

En un intento de simplificación, en esta sección se presenta una visión general de las rutas metabólicas mediante las cuales se metaboliza la glucosa, el hidrato de carbono por excelencia, para la producción de energía u otros sustratos utilizables. En lugar de liberar toda la energía de la molécula en forma de calor (de manera semejante a la combustión), las bacterias degradan la glucosa en pasos independientes para poder captar la energía así producida en formas utilizables. Las bacterias producen energía a partir de la glucosa a través de los siguientes procesos, enumerados por orden creciente de eficiencia: fermentación, respiración anaerobia (en ambos casos en ausencia de oxígeno) o respiración aerobia. La respiración aerobia logra convertir los seis átomos de carbono de la glucosa en $C0_2$ y H_20 además de energía, mientras que los metabolitos finales de la fermentación son compuestos de dos y tres átomos de carbono. Se remite al lector interesado en una descripción más detallada del metabolismo de otros compuestos orgánicos, como proteínas y lípidos, a un libro de texto de bioquímica.

RUTA DE EMBDEN-MEYERHOF-PARNAS

Para el catabolismo de la glucosa, las bacterias utilizan tres principales rutas metabólicas. La más frecuente es la llamada **ruta glucolítica** o ruta de Embden-Meyerhof-Parnas (EMP) ifigura 4-2). Esta ruta representa el principal sistema de

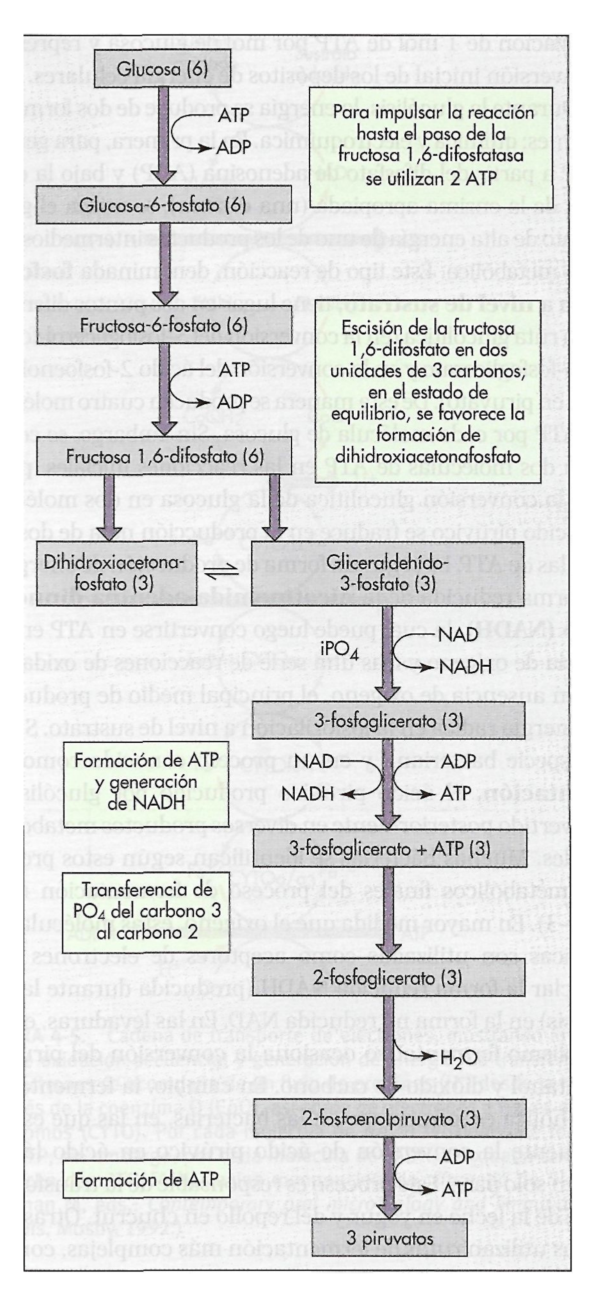


FIGURA 4-2. La ruta glucolítica de Embden-Meyerhof-Parnas (EMP) provoca la conversión de glucosa en piruvato. La suma de glucosa + 2 ADP + 2 Pi + 2 NAD -» 2 piruvatos + 4 ATP + 2 NADH + 2 H^+. Las dobles flechas Indican la reacción de 2 moles por cada mol de glucosa. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; $iP0_4$, fosfato inorgánico; NAD, nicotinamida-adenina dinucleótido; NADH, forma reducida de nicotinamida-adenina dinucleótido.

conversión de glucosa en piruvato, como se ha mencionado anteriormente, un compuesto esencial en otras rutas metabólicas celulares, tanto en las bacterias como en las células eucariotas. Estas reacciones, que ocurren en condiciones tanto **aerobias** como **anaerobias,** comienzan con la activación de la glucosa para formar glucosa-6-fosfato. Esta reacción, así como la tercera reacción de la ruta (en la que la fructosa-6-fosfato se convierte en fructosa-l,6-difosfato) requiere la

utilización de 1 mol de ATP por mol de glucosa y representa la inversión inicial de los depósitos de energía celulares.

Durante la glucólisis, la energía se produce de dos formas diferentes: química y electroquímica. En la primera, para generar ATP a partir del difosfato de adenosina (ADP) y bajo la dirección de la enzima apropiada (una **cinasa),** se utiliza el grupo fosfato de alta energía de uno de los productos intermedios de la ruta metabólica. Este tipo de reacción, denominada **fosforilación a nivel de sustrato,** tiene lugar en dos puntos diferentes de la ruta glucolítica (en la conversión del 3-fosfoglicerol-fosfato en 3-fosfoglicerato y en la conversión del ácido 2-fosfoenolpirúvico en piruvato). De esta manera se producen cuatro moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. Sin embargo, se consumen dos moléculas de ATP en las reacciones iniciales, por lo que la conversión glucolítica de la glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico se traduce en la producción neta de dos moléculas de ATP. La segunda forma de producción de energía es la forma reducida de la **nicotinamida-adenina dinucleótido (NADH),** la cual puede luego convertirse en ATP en presencia de oxígeno y tras una serie de reacciones de oxidación.

En ausencia de oxígeno, el principal medio de producción de energía radica en la fosforilación a nivel de sustrato. Según la especie bacteriana y en un proceso conocido como **fermentación,** el ácido pirúvico producido por glucólisis es convertido posteriormente en diversos productos metabólicos finales. Muchas bacterias se identifican según estos productos metabólicos finales del proceso de fermentación (figura 4-3). En mayor medida que el oxígeno, estas moléculas orgánicas son utilizadas como aceptores de electrones para reciclar la forma reducida NADH (producida durante la glucólisis) en la forma no reducida NAD. En las levaduras, el metabolismo fermentativo ocasiona la conversión del piruvato en etanol y dióxido de carbono. En cambio, la fermentación alcohólica es infrecuente en las bacterias, en las que es más frecuente la conversión de ácido pirúvico en ácido láctico en un solo paso. Este proceso es responsable de la transformación de la leche en yogur y del repollo en chucrut. Otras bacterias utilizan rutas de fermentación más complejas, con formación de ácidos, alcoholes y, a menudo, gases (muchos de los cuales presentan un olor desagradable). Estos productos proporcionan, asimismo, sabor a diversos quesos y vinos.

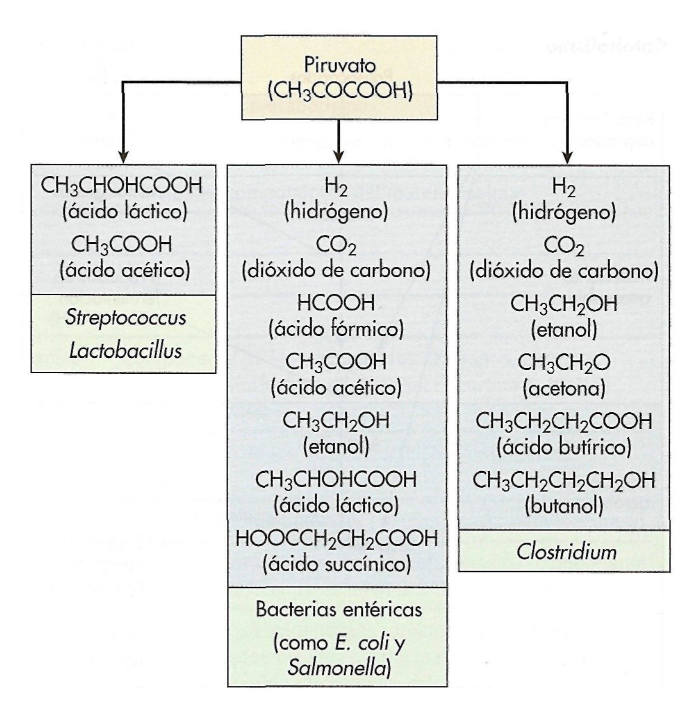


FIGURA 4-3. La fermentación del piruvato por diferentes microorganismos produce la aparición de distintos productos metabólicos finales. El laboratorio utiliza estas rutas y productos metabólicos finales para diferenciar las distintas bacterias.

CICLO DEL ÁCIDO TRICARBOXÍLICO

En presencia de oxígeno, el ácido pirúvico producido a partir de la glucólisis y el metabolismo de otros sustratos puede ser oxidado por completo (combustión controlada) hasta agua y $C0_2$ a través del llamado ciclo del ácido tricarboxílico (ATC) (figura 4-4), mediante el cual se produce energía adicional. El proceso comienza con una descarboxilación oxidativa (con liberación de $C0_2$) del piruvato, el cual se convierte en un producto metabólico altamente energético, el acetilcoenzima A (acetil-CoA); esta reacción también produce NADH. Los otros dos carbonos procedentes del piruvato entran a continuación

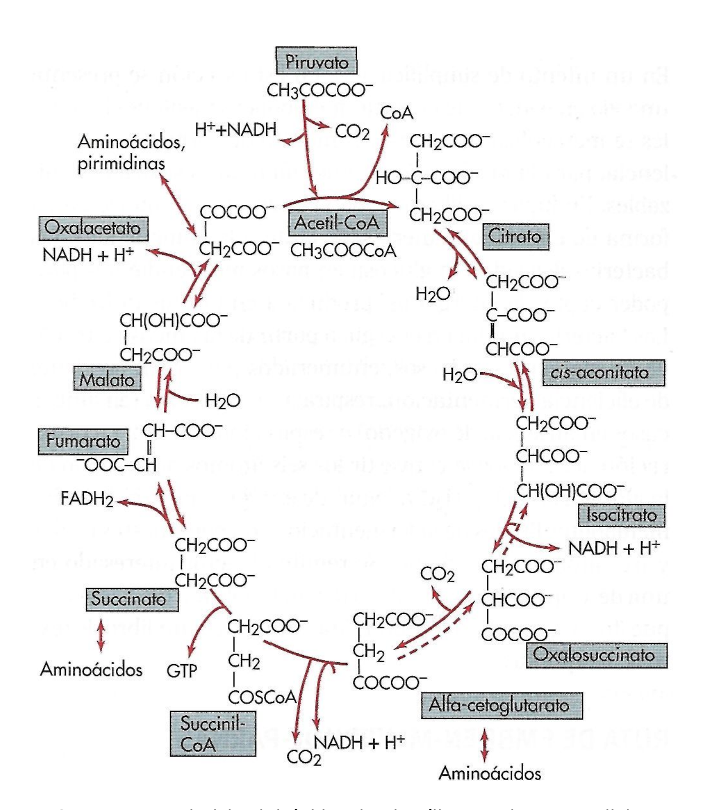


FIGURA 4-4. El ciclo del ácido tricarboxílico se da en condiciones aerobias y es de tipo antibélico. También se muestran los precursores de la síntesis de aminoácidos y los nucleótidos. CoA, coenzima A; $FADH_2$, flavina adenina dinucleótido; GTP, trifosfato de guanosina.

en el ciclo del ATC en forma de acetil-CoA por condensación con oxalacetato y se forma una molécula de citrato de seis átomos de carbono. En una serie escalonada de reacciones de tipo oxidativo, el citrato se convierte de nuevo en oxalacetato, con la producción neta de 2 moles de $C0_2$, 3 moles de NADH, 1 mol de flavina-adenina-dinucleótido ($FÁDH_2$) y 1 mol de trifosfato de guanosina (GPT). El GPT se produce por fosforilación a nivel de sustrato en una reacción en la que el succinil-CoA se transforma en succinato.

El ciclo del ATC permite al organismo generar una cantidad mucho mayor de energía por mol de glucosa que la que se conseguiría exclusivamente a partir de la glucólisis por sí sola. Además del GTP (un equivalente del ATP) producido por la fosforilación a nivel de sustrato, las moléculas de NADH y FADH2 generan ATP a partir de la cadena de transporte de electrones. En esta cadena, los electrones transportados por NADH (o por $EADH_2$) pasan de forma gradual a través de una serie de pares de donantes-aceptores, con la producción final de oxígeno (figura 4-5). Este proceso, conocido como **respiración aerobia,** genera 3 moles de ATP por mol de NADH y 2 moles de ATP por mol de $EADH_2$. En la figura 4-5 se muestran las características energéticas del metabolismo aerobio de la glucosa.

Durante la llamada **respiración anaerobia** algunas bacterias pueden utilizar también otros compuestos como aceptores terminales de electrones (p. ej., $N0_3^-$, $S0_{4-}^{-2}$, $C0_2$) además del oxígeno. Aunque este proceso es más eficiente que la fermentación (en la que se utilizan moléculas orgánicas como aceptores de electrones), su eficacia es menor que la de la respiración aerobia puesto que produce menos ATP.

Los microorganismos anerobios son menos eficientes que los aerobios para la producción de energía. La fermentación, en la que no interviene la cadena de transporte de electrones ni un ciclo completo de ATC, produce solamente 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que el metabolismo aerobio puede generar 19 veces más energía (38 moléculas de ATP) con el mismo sustrato inicial (figura 4-6); este proceso no desprende olor desagradable en la misma medida que el anterior.

Además de una generación eficiente de ATP a partir de la glucosa (y también de otros hidratos de carbono), el ciclo del ATC constituye un medio por el cual los carbonos procedentes de los **lípidos** (en forma de acetil-CoA) pueden desviarse hacia la producción de energía o la generación de precursores biosintéticos. De manera semejante, el ciclo incluye diversas etapas a las que se pueden incorporar **aminoácidos desanimados** (véase figura 4-4). Por ejemplo, mientras que la desaminación del ácido glutámico da lugar a a-cetoglutarato, la desaminación del ácido aspártico origina oxalacetato (ambos son metabolitos intermedios del ciclo del ATC). Por tanto, el ciclo del ATC posee las siguientes funciones:

1. Es el principal mecanismo de generación de ATP.
2. Actúa como ruta metabólica final común para la oxidación completa de aminoácidos, ácidos grasos e hidratos de carbono.

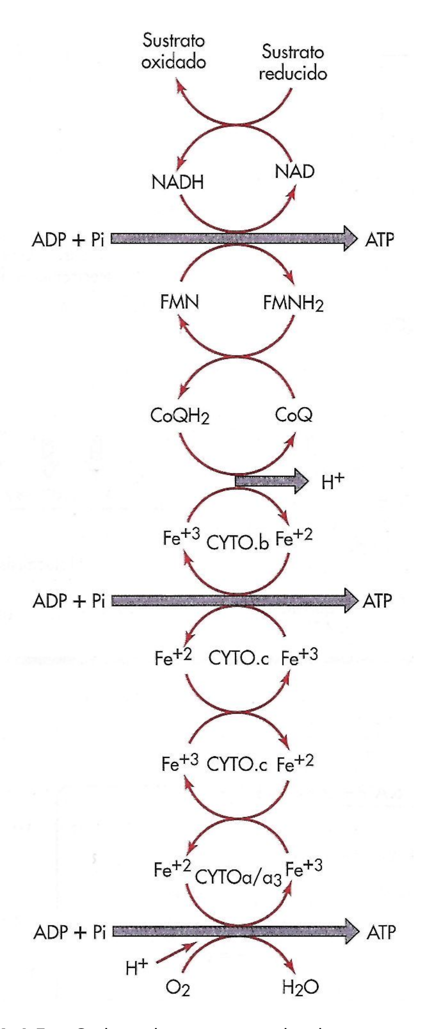


FIGURA 4-5. Cadena de transporte de electrones, mostrando los pasos de oxidación secuencial y generación de energía. La transferencia de electrones se acompaña de un flujo de protones (H^+) desde la NADH a través de la coenzima Q (CoQ), así como de electrones a través de los citocromos (CYTO). Por cada molécula de NADH reoxidada se forman tres ATP; sin embargo, por cada molécula de $FADH_2$ reoxidada tan sólo aparecen dos ATP. FMN, flavina mononucleótido. (Tomado de Slots J, Taubman M, eds.: *Contemporary oral microbiology and immunology,* St Louis, Mosby, 1992.)

3. Proporciona productos metabólicos intermedios clave (p. ej., a-cetoglutarato, piruvato, oxalacetato) para la síntesis final de aminoácidos (figura 4-7), lípidos, purinas y pirimidinas.

Las últimas dos funciones convierten al ciclo del ATC en un **ciclo antibélico** (es decir, un ciclo que puede actuar en las funciones anabólicas y catabólicas de la célula).

RUTA DE LAS PENTOSAS FOSFATO

La ruta metabólica final del metabolismo de la glucosa que se estudia aquí recibe el nombre de **ruta de las pentosas fosfato** o **ruta de las hexosas monofosfato** (figura 4-8). La

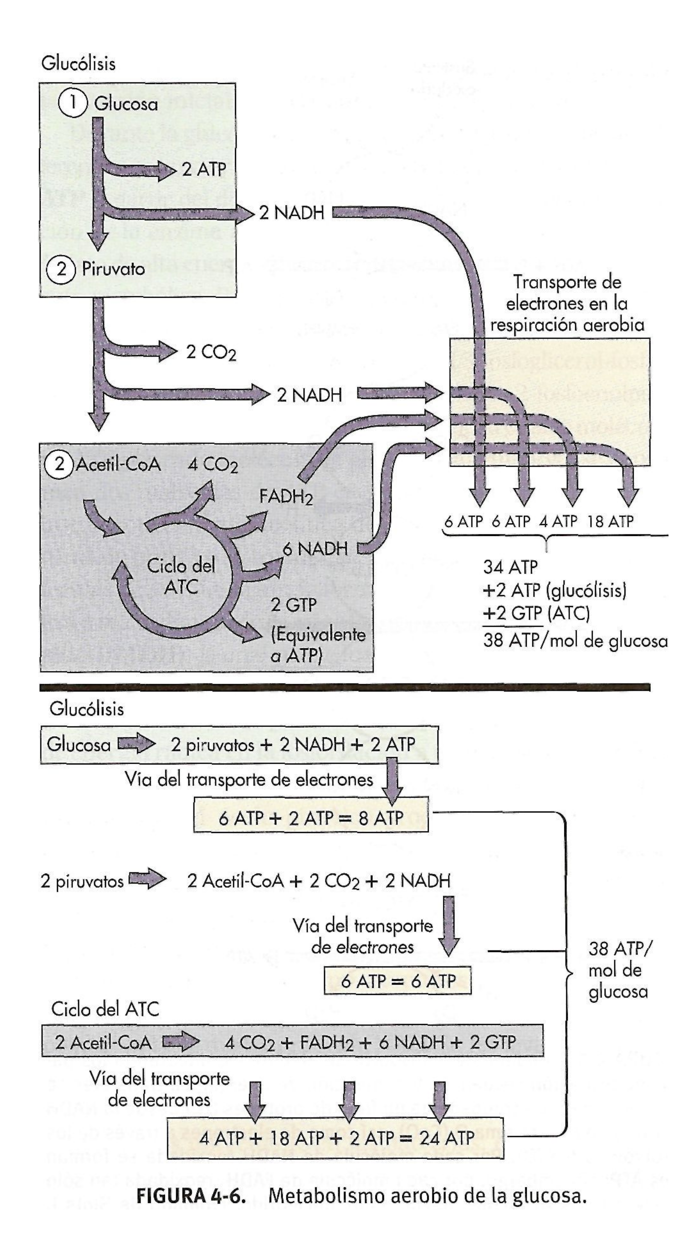


FIGURA 4-6. Metabolismo aerobio de la glucosa.

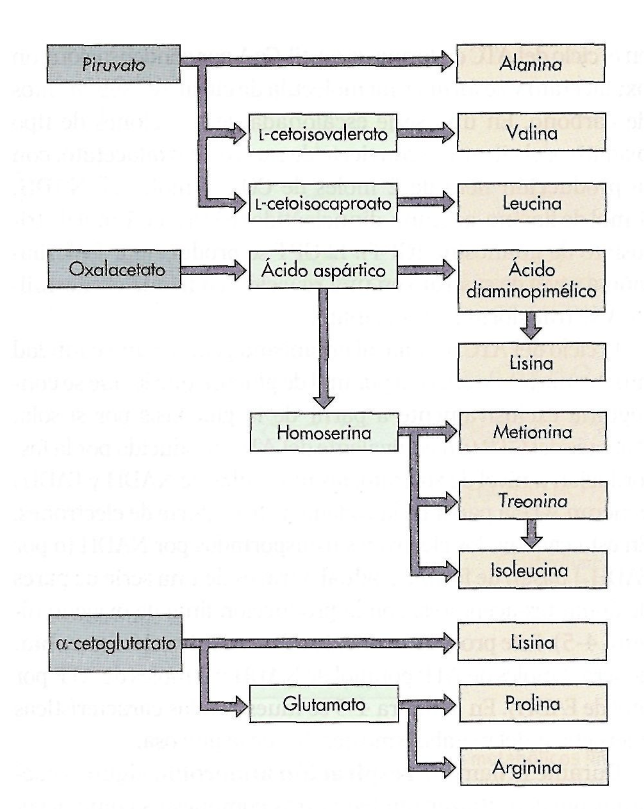


FIGURA 4-7. Ejemplos de aminoácidos derivados de intermediarios del ciclo del ácido tricarboxílico.

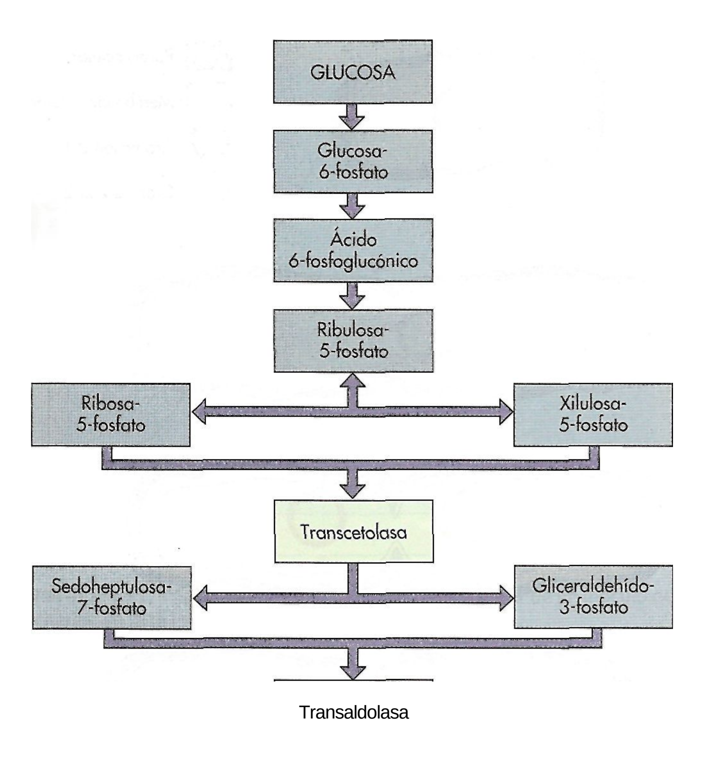
función de esta ruta metabólica consiste en proporcionar precursores así como poder reductor en forma de nucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (forma reducida) (NADPH) que se utilizará en la biosíntesis. En la primera mitad de la ruta, la glucosa se transforma en ribulosa-5-fosfato (con consumo de 1 mol de ATP y generación de 2 moles de NADPH por mol de glucosa). A continuación, la ribulosa-5-fosfato se convierte en ribosa-5-fosfato (un precursor de la biosíntesis de nucleótidos) o alternativamente puede convertirse en xilulosa-5-fosfato. En las restantes reacciones de esta ruta se utilizan varias enzimas, conocidas como **transceto-Iasas y transaldolasas,** para generar diversos tipos de azúcares, que a su vez pueden funcionar como precursores de la biosíntesis o desviarse de nuevo a la ruta glucolítica para generar energía.

Biosíntesis

Hasta ahora se han estudiado principalmente las rutas catabólicas de la célula bacteriana, las cuales producen ATP, NADH, NADPH y diversos productos metabólicos intermedios de tipo químico. A su vez, estos productos pueden ser utilizados para sintetizar componentes fundamentales para la célula (p. ej., peptidoglucano, lipopolisacárido, proteínas, ácidos nucleicos). En las siguientes secciones se describen los pasos importantes de la síntesis de cada macromolécula a partir de sus subunidades. El ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN) se estudian con mayor detalle en el capítulo 5.

SÍNTESIS DELÁCIDO NUCLEICO

La síntesis de los nucleótidos purínicos (monofosfato de adenosina y monofosfato de guanosina) comienza con la ribosa-5-fosfato formada como producto metabólico de la ruta de las pentosas fosfato. La estructura anular bicíclica de las purinas se construye de manera escalonada en el grupo fosfato del azúcar. El producto de esta serie de reacciones es el nucleótido purínico monofosfato de inosina, que a su vez puede convertirse en monofosfato de adenosina o de guanosina. En cambio, los nucleótidos pirimidínicos se producen mediante la



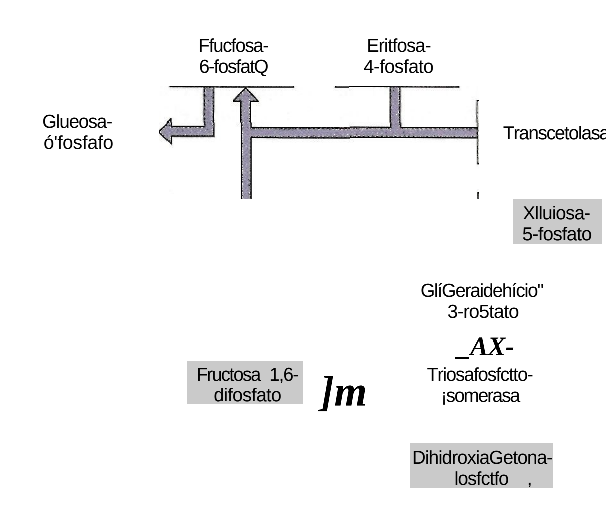


FIGURA 4-8. Ciclo de la pentosa fosfato o ruta de la hexosa monofosfato. En este ciclo es fundamental el papel de las enzimas transcetolasa y transaldolasa.

síntesis de la pirimidina conocida como orotato, la cual se une posteriormente al fosfato de ribosa para formar monofosfato de orotidina. A su vez, este nucleótido puede convertirse en monofosfato de citidina o monofosfato de uridina. Los desoxinucleótidos que forman parte del ADN se sintetizan mediante la eliminación del grupo hidroxilo del átomo de carbono 2' de la porción sacarídica del ribonucleótido. La producción de timina, un nucleótido exclusivo y necesario para el ADN, tiene lugar a través de la ruta del tetrahidrofolato, lo que hace que esta se convierta en un objetivo de acción de los antibióticos.

TRANSCRIPCIÓN

La información existente en la memoria genética del ADN se transcribe en una molécula de un ARN mensajero (ARNm) para su posterior traducción en proteínas. La síntesis del ARNm ocurre de forma semejante a la replicación del ADN por medio de una **ARN-polimerasa dependiente de ADN.**

El proceso comienza cuando el **factor sigma** reconoce una secuencia específica de nucleótidos en el ADN (el llamado **promotor;** véase capítulo 5) y se une firmemente a ella. Las secuencias promotoras se disponen inmediatamente por delante del comienzo de la secuencia de ADN que realmente codifica una proteína. Los factores sigma se fijan a estos promotores con el objeto de proporcionar un punto de acoplamiento a la ARN-polimerasa. Asimismo, algunas bacterias codifican varios factores sigma para permitir la transcripción de un grupo de genes en condiciones especiales, como *shock* térmico, inanición, metabolismo especial del nitrógeno o esporulación. Tras la unión de la polimerasa a una secuencia adecuada del ADN, se inicia la síntesis del ARN mediante la adición secuencial de los ribonucleótidos complementarios a aquella molécula. La ARN-polimerasa se disocia del ADN (un proceso que está mediado por «señales» existentes en el interior del ADN) cuando se ha transcrito la totalidad de un gen o un grupo de ellos **(operón;** véase capítulo 5). La ARN-polimerasa dependiente del ADN es inhibida por la rifampicina, un antibiótico utilizado a menudo en el tratamiento de la tuberculosis. Igualmente, a partir del ADN se transcribe el ARN de transferencia (ARNt), el cual se utiliza en la síntesis de las proteínas, y el ARN ribosómico (ARNr), el cual forma parte de los ribosomas.

TRADUCCIÓN

La traducción es el proceso por el cual el **código genético** (en forma de ARNm) se convierte (traduce) en una secuencia de aminoácidos, el producto proteico. Para llevar a cabo la traducción, la secuencia de nucleótidos del ARNm se divide en grupos de tres nucleótidos consecutivos. Cada grupo formado por tres nucleótidos se denomina **codón** y se encarga de la codificación de un aminoácido específico. Puesto que existen cuatro nucleótidos diferentes, son posibles 64 (4^3) combinaciones, aunque cada codón codifica un sólo aminoácido (o «señal de parada de la proteína»). Sin embargo, dado que tan sólo existen 20 aminoácidos, cada uno de ellos puede estar codificado por más de un triplete. Este fenómeno se denomina *degeneración del código genético* y puede actuar para proteger a la célula de los efectos de mutaciones leves del ADN o el ARNm. Cada molécula de ARNt contiene una secuencia de tres nucleótidos que es complementaria de una de las secuencias del codón. Esta secuencia de ARNt se conoce como **anticodón,** y permite el apareamiento de bases y la unión al codón presente en el ARNm. En el extremo opuesto del ARNt se encuentra unido el aminoácido que corresponde a cada pareja específica codón-anticodón.

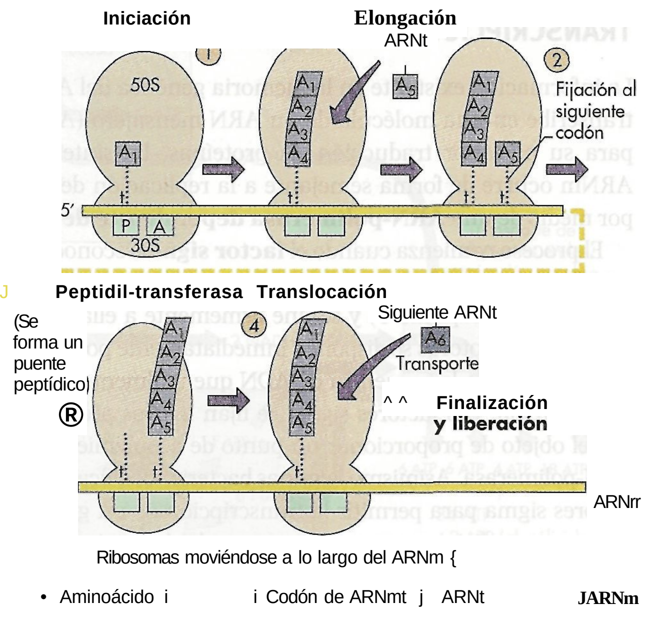


FIGURA 4-9. Síntesis de las proteínas bacterianas. *1.* La unión de la subunidad 30S al ARN mensajero (ARNm) con la formilmetionina-ARN de transferencia (fmet-ARNt) situada en el codón de iniciación AUG permite el ensamblaje del ribosoma 70S. El fmet-ARNt se une al sitio peptidilo (P). *2.* El siguiente ARNt se acopla al codón correspondiente en el sitio A, *3.* El ARNt «acepta» la cadena peptídica en formación. 4. Antes de la translocación al sitio peptidilo. 5. El proceso se repite hasta llegar a un codón de terminación en el que la proteína se libera.

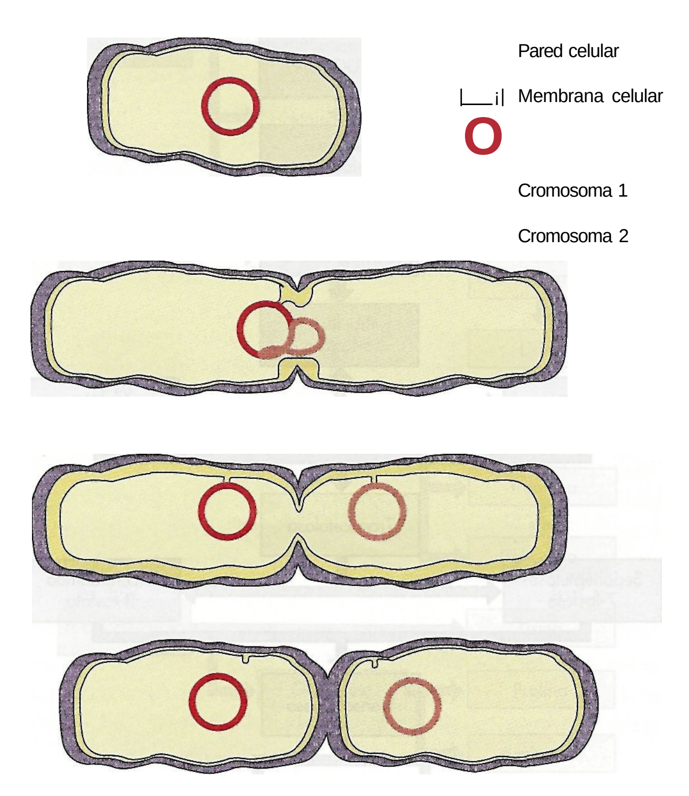


FIGURA 4-10. División de la célula bacteriana. La replicación requiere una extensión de la pared celular, así como la replicación del cromosoma y la formación de un tabique. La fijación del ADN a la membrana arrastra a cada molécula cromosómica hija hacia el interior de una nueva célula.

El proceso de síntesis de proteínas (figura 4-9) comienza con la fijación de la subunidad ribosómica 30S y un ARNt «iniciador» especial de la formil-metionina (fmet) al codón de iniciación AUG (metionina) para formar el llamado **complejo de iniciación.** A continuación, la subunidad ribosómica 50S se fija al complejo para iniciar así la síntesis del ARNm. El ribosoma contiene dos zonas para la fijación del ARNt, el **sitio A (aminoacilo) y** el **sitio P (peptidilo),** cada uno de los cuales permite el emparejamiento de bases del ARNt fijado y la secuencia del codón del ARNm. En una reacción conocida como **transpeptidación,** el ARNt correspondiente al segundo codón ocupa el sitio A. El grupo amino del aminoácido unido al sitio A forma un puente peptídico con el grupo carboxilo del aminoácido que se encuentra en el sitio P. Este proceso mantiene en el sitio P a la molécula de ARNt sin carga (es decir, sin ningún aminoácido unido), lo que permite su liberación del ribosoma. A continuación, el ribosoma avanza exactamente tres nucleótidos en la molécula de ARNm, con lo que se transfiere el ARNt al nuevo péptido unido al sitio P y coloca el siguiente codón en el sitio A. Un ARNt cargado se acerca al sitio A, y el proceso comienza de nuevo. La traducción continúa hasta que el codón nuevo del sitio A corresponde a uno de los codones de terminación (para el cual no existe ningún ARNt correspondiente). En ese momento, la nueva proteína se libera al citoplasma y el complejo de traducción se desmonta o el ribosoma se desplaza hasta el siguiente codón de iniciación para comenzar la formación de una nueva proteína. La capacidad de desplazamiento a lo largo de la molécula de ARNm para formar una nueva proteína caracteriza al ribosoma 70S de las bacterianas, pero no al ribosoma 80S de los eucariotas. Esta diferencia tiene implicaciones en la síntesis de proteínas de algunos virus.

El proceso de síntesis de proteínas por el ribosoma 70S constituye un objetivo importante de la acción de los agentes antimicrobianos. Así, tanto los aminoglucósidos (p. ej., estreptomicina y gentamicina) como las tetraciclinas se unen a la subunidad menor del ribosoma y provocan una inhibición de la función normal de este. De manera semejante, los antibióticos del grupo de los macrólidos (p. ej., eritromicina) y lincosamidas (p. ej., clindamicina) actúan uniéndose a la subunidad mayor del ribosoma.

CEf@£ÍB!Í@BÜÍ® felSÍdD'DgDÍ]®

La replicación bacteriana es un proceso coordinado durante el cual se producen dos células hijas idénticas. Su crecimiento exige la presencia de suficientes metabolitos para permitir la síntesis de los componentes bacterianos y, especialmente, de los nucleótidos destinados a la síntesis del ADN. Al igual que pasa con una cuenta atrás en el *Kennedy Space Center*, para que se inicie un proceso de replicación debe producirse una cascada de distintos episodios reguladores (la síntesis de ARN

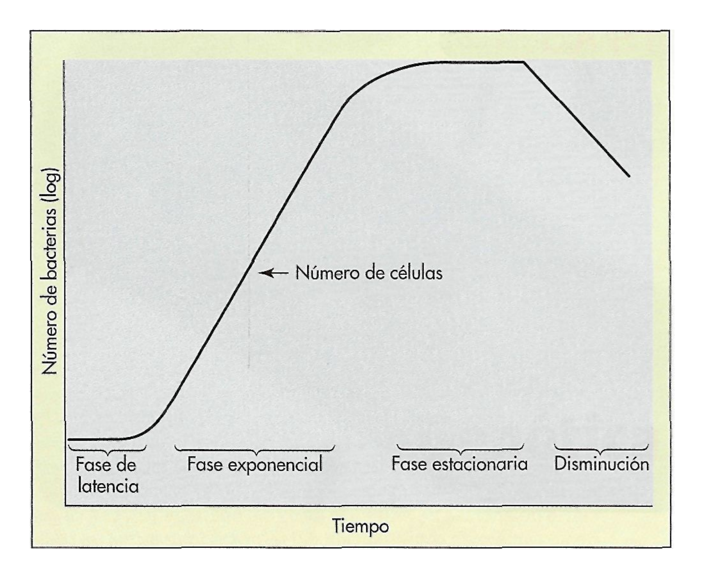


FIGURA 4-11. Fases del crecimiento bacteriano a partir de un inoculo de células en fase estacionaria.

y proteínas clave). *Sin embargo, y una vez iniciada, la síntesis del ADN debe llegar hasta el final (aun en el caso de desaparición de los nutrientes del medio).*

La replicación cromosómica se inicia en la membrana y cada cromosoma hijo se ancla a una porción diferente de la misma. En algunas células, el ADN se asocia a mesosomas. Los procesos de formación de la membrana bacteriana, síntesis de peptidoglucano y división celular se llevan a cabo de forma coordinada. A medida que crece la membrana bacteriana, los cromosomas hijos se separan. El comienzo de la replicación cromosómica también inicia el proceso de división celular, la cual se puede visualizar por el comienzo de la formación del tabique que separará a las dos células hijas (figura 4-10; véase también capítulo 3). Pueden ponerse en marcha nuevos episodios de «iniciación» incluso antes de que haya terminado la replicación cromosómica y la división celular.

El agotamiento de metabolitos (inanición) o la aparición de productos metabólicos tóxicos (p. ej., alcohol) desencadena la producción de **alarmonas** químicas, las cuales provocan la interrupción de la síntesis, aunque los procesos degradativos continúan su curso. La síntesis de ADN prosigue hasta completar la formación de todos los cromosomas y a pesar del efecto perjudicial que ello pudiera tener sobre la célula. Los ribosomas se desintegran para formar precursores de desoxirribonucleótidos, el peptidoglucano y las proteínas se degradan, y la célula se contrae. En estos casos puede comenzar la formación del tabique, aunque es posible que la célula no se divida por lo que morirá un gran número de células. En ciertas especies, algunas señales de este tipo pueden iniciar un proceso de **esporulación** (véase capítulo 3).

DINÁMICA POBLACIONAL

Cuando se añaden bacterias a un medio de cultivo, antes de empezar a dividirse ha de transcurrir un cierto tiempo de adaptación al nuevo ambiente (figura 4-11). Este intervalo se conoce como **fase de latencia** del crecimiento. En cambio, durante la llamada **fase logarítmica o exponencial,** las bacterias se dividen y **duplican su población** a intervalos regulares hasta alcanzar el máximo nivel posible según el tipo de medio y las condiciones imperantes. El número de bacterias aumenta a razón de 2^n, donde rc representa el número de generaciones (duplicación del número de bacterias). Finalmente, los metabolitos del cultivo se agotan o bien aparece en su seno alguna sustancia tóxica; en ese momento, las bacterias interrumpen su crecimiento y pasan a la llamada **fase estacionaria.**

PREGUNTAS

1. ¿Cuántos moles de ATP se generan por cada mol de glucosa en la glucólisis, el ciclo del ATC y el transporte de electrones? ¿Cuáles de estos procesos se dan en condiciones anaerobias y cuáles en condiciones aerobias? ¿Cuál es el más eficiente?
2. ¿Qué productos metabólicos de la fermentación anaerobia serían perjudiciales para el tejido del anfitrión (el ser humano) (p. ej., en el caso de *C. perfringens)?*
3. El número de bacterias que proliferan durante la fase de crecimiento puede calcularse según la siguiente ecuación:

$$N, = N_0 \times 2^{t/d}$$

en la que N_i es el número de bacterias que han crecido después de un cierto tiempo (t), t/d es el cociente del tiempo transcurrido por el tiempo de duplicación, y N_0 es el número inicial de bacterias. Si el tiempo de duplicación es de 20 minutos y el inoculo bacteriano inicial contenía 1000 bacterias ¿cuántas bacterias habrá en el cultivo al cabo de 4 horas?

Bibliografía

Davis BD et al, editors: *Microbiology,* ed 4, Philadelphia, 1990, JB Lippincott.
Jawetz E et al: *Review of medical microbiology,* ed 16, Los Altos, Calif, 1984,Lange.
Lehninger AL: *Principies of biochemistry,* New York, 1982, Worth.
Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principies and practice of infectious diseases,* ed 6. Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.
Slots J, Taubman MA, editors: *Contemporary oral microbiology and ímmunology,* StLouis, 1992, Mosby.
Strauss JM, Strauss EG: *Virues and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

Genética bacteriana

El genoma bacteriano es el conjunto total de genes que porta una bacteria tanto en su cromosoma como en sus elementos genéticos extracromosómicos, en caso de poseer alguno. El cromosoma bacteriano presenta algunas diferencias respecto al cromosoma humano. El cromosoma de una bacteria típica (p. ej., *Escherichia coli)* consta de una sola molécula circular bícatenaria de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contiene aproximadamente 5.000.000 de pares de bases (o 5000 pares de kilobases [kb]) de una longitud aproximada de 1,3 mm (es decir, más o menos 1000 veces el diámetro de la célula). Los cromosomas bacterianos más pequeños (los de micoplasmas) miden aproximadamente la cuarta parte de dicha longitud. En cambio, el ser humano posee dos copias de 23 cromosomas, lo que representa $2,9 \times 10^9$ parejas de bases y 990 mm de longitud. Cada genoma contiene numerosos **operones,** que están formados por **genes.** Habitualmente, los eucariotas poseen dos copias diferentes de cada cromosoma (por lo que son diploides). En cambio, por regla general las bacterias tan sólo presentan una copia de sus cromosomas (consiguientemente, son **haploides).** Puesto que las bacterias poseen tan sólo un cromosoma, la alteración de un gen (mutación) tendrá un efecto mucho más evidente en la célula. Asimismo, la estructura del cromosoma bacteriano se mantiene por medio de poliaminas (p. ej., espermina y espermidina) en lugar de por tristonas.

Las bacterias pueden también contener **elementos genéticos extracromosómicos,** como los **plásmidos y** los **bacteriófagos** (virus bacterianos). Estos elementos son independientes del cromosoma bacteriano y, en la mayor parte de los casos, se pueden transmitir de una célula a otra.

Los genes son secuencias de nucleótidos que poseen una función biológica; como ejemplos pueden citarse los genes estructurales de tipo proteico (los **ostrones,** que son genes codificadores), los genes del ácido ribonucleico (ARN) ríbosómico y los sitios de reconocimiento y de unión de otras moléculas (promotores y operadores). Los **promotores y** los **operadores** son secuencias de nucleótidos que controlan la expresión de un gen al determinar las secuencias que se transcribirán en ARN mensajero (ARNm).

Los **operones** son grupos de uno o más genes estructurales que se expresan a partir de un promotor específico y finalizan en el denominado termínador de la transcripción. Por tanto, todos los genes que codifican las enzimas de una ruta específica pueden regularse de una forma coordinada. Los operones que poseen numerosos genes estructurales son **policistrónicos.** El operón *lac* de *E. coli* incluye todos los genes necesarios para el metabolismo de la lactosa, así como los mecanismos de control para mantenerlo «apagado» (en presencia de glucosa) o «encendido» (en presencia de galactosa u otra molécula ínductora) tan sólo cuando sea preciso. El operón *lac* incluye una secuencia represora, una secuencia promotora y genes estructurales para la enzima f3-galactosidasa, una permeasa, y una acetilasa (figura 5-1). El operón *lac* se estudia más adelante en este mismo capítulo.

Replicadora del ADN

El cromosoma bacteriano es un almacén de información que define las características de las células y llevan a término los distintos procesos celulares. Por tanto, es fundamental que esta molécula se replique sin errores. La replicación del cromosoma bacteriano se desencadena por una cascada de sucesos relacionados con la velocidad de crecimiento de la célula. La replicación del ADN bacteriano se inicia en una secuencia específica del cromosoma denominada OríC. Aparte de otras enzimas, el proceso de replicación exige la participación de una enzima **(helicasa)** capaz de desenrollar el ADN y exponerlo, otra enzima **(primasa)** capaz de sintetizar los cebadores *(primers)* que inician el proceso y una enzima o enzimas **(polúnerasas de**

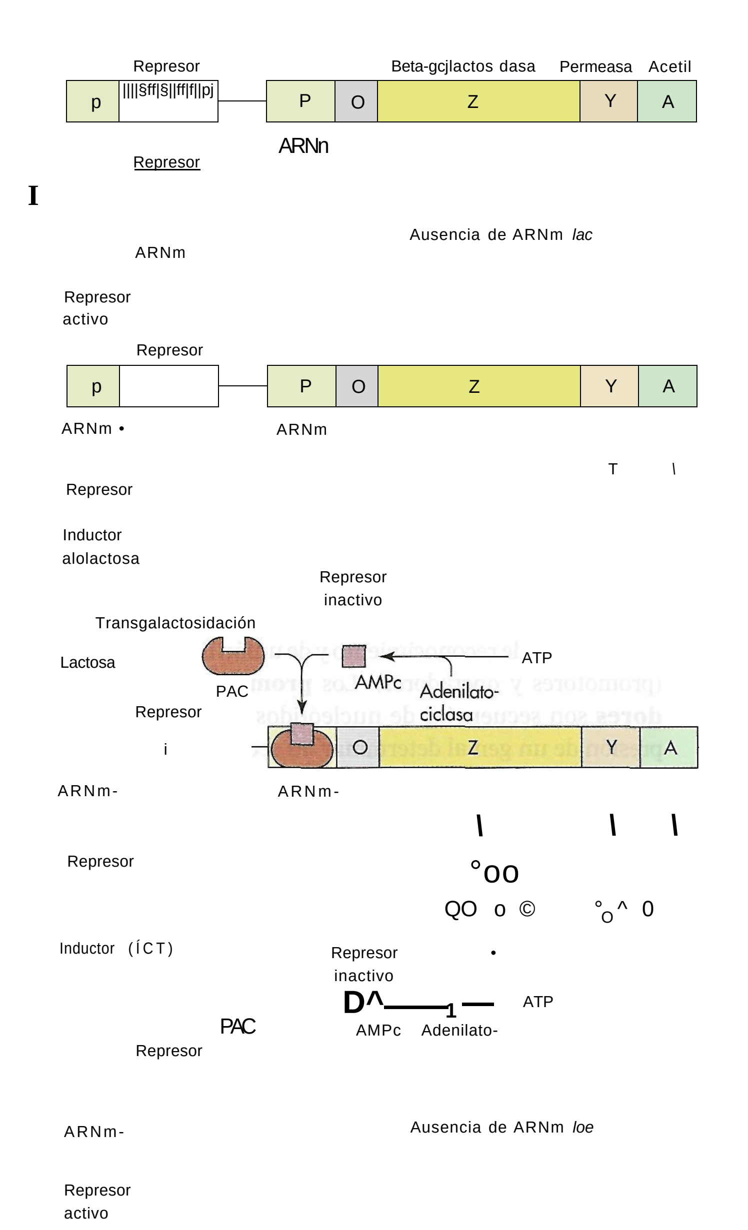


FIGURA 5-1. A. El operan de la lactosa se transcribe en forma de ARN mensajero (ARNm) policistrónico a partir del promotor (P), y se traduce en tres proteínas: p-galactosidasa (Z), permeasa (Y) y acetilasa (A). El gen *lac I* codifica la proteína represora. B. El operón de la lactosa no se transcribe en ausencia de un inductor de la alolactosa, puesto que el represor compite con la polimerasa de ARN en el *locus* del operador (0). C A causa de un cambio de conformación del represor (que forma un complejo con el inductor), aquel no reconoce al operador. Por tanto, el operón *lac* se transcribe débilmente. D. En presencia de lactosa como fuente de carbono, *Escheríchia coli* puede crecer en un medio pobre. Tanto el inductor como el complejo PAC-AMPc están unidos al promotor, que se encuentra totalmente activado, y se transcribe y traduce un gran número de moléculas de ARNm *tac.* E. El crecimiento de f. co//en un medio pobre sin lactosa conducirá a la unión del complejo PAC-AMPc a la región del promotor, así como la unión del represor activo a la secuencia del operador (puesto que no existe ningún inductor disponible). El resultado será que el operón *tac* no experimentará la transcripción. AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; PAC, proteína activa del gen catabolito.

ADN **dependientes de** ADN) que únicamente sintetizan una copia del ADN en presencia de una secuencia cebadora a la que añadir nucleótidos y tan sólo trabajan en dirección 5' a 3'.

El ADN nuevo se sintetiza de forma **semiconservadora** y utilizando como plantillas ambas cadenas del ADN de la célula progenitura. La síntesis del nuevo ADN tiene lugar en una **horquilla de crecimiento** y sigue un curso **bidireccional.** Mientras una de las cadenas (cadena adelantada o *leading strand)* se copia de manera continua en la dirección 5'-3\ la otra cadena (cadena rezagada o *lagging strand)* ha de sintetizarse en forma de numerosas piezas de ADN a partir de cebadores de ARN (fragmentos de Okazaki). A medida que se expone su estructura, el ADN de la cadena rezagada ha de extenderse en la dirección 5'-3'. A continuación, la enzima ligasa de ADN se encarga de unir las piezas (figura 5-2). Para mantener el alto grado de precisión que exige el proceso de replicación, las polimerasas de ADNs poseen unas «funciones de corrección» *(proofreading functions)* que permiten a la enzima confirmar que se ha insertado el nucleótido correcto y corregir así los posibles errores que pudieran cometerse. Durante la fase logarítmica de crecimiento en un medio rico, pueden tener lugar numerosos «inicios» del proceso de replicación cromosómica antes de que tenga lugar la división celular. Este proceso genera una serie de nidos de burbujas en los cromosomas hijos, cada uno de los cuales contiene su propio par de horquillas de crecimiento para efectuar la síntesis de una nueva molécula de ADN. La polimerasa se desplaza a lo largo de la cadena de ADN e incorpora en cada posición el nucleótido (complementario) adecuado. La replicación finaliza cuando las dos horquillas de replicación se encuentran a 180° desde el origen. El proceso de replicación del ADN impone una enorme fuerza de torsión sobre la molécula circular de ADN cromosómico, la cual se contrarresta

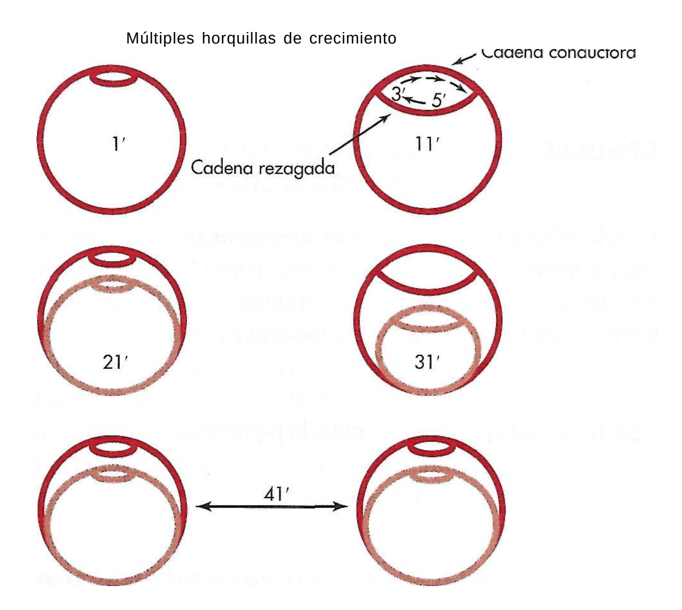


FIGURA 5-2. Replicadón del ADN bacteriano, ta síntesis de ADN *de novo* se produce en horquillas de crecimiento y avanza en ambas direcciones. La síntesis de ADN tiene lugar de manera continua en sentido 5' a 3' (cadena adelantada) o en fragmentos (cadena rezagada). Suponiendo que cada ciclo de replicación requiera 40 minutos, así como un nuevo inicio cada 20 minutos, el inicio de la síntesis de ADN se produce con anterioridad a la división celular. En unas células pueden iniciarse múltiples horquillas de crecimiento antes de que haya ocurrido la formación completa del tabique y la división celular. Las células hijas nacen «embarazadas».

por la acción de las **topoisomerasas** (p. ej., girasa) que superenrollan el ADN. Las topoisomerasas son enzimas clave para las bacterias y constituyen el objetivo de los antibióticos del grupo de las quinolonas.

Control de la transcripción

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

Las bacterias han desarrollado diversos mecanismos para adaptarse de forma rápida y eficiente a los cambios de concentración de los nutrientes ambientales. Las bacterias ponen en marcha un conjunto completo de enzimas en caso necesario, mientras que en ausencia de sustrato evitan la producción de la enzima o enzimas específicas de una ruta metabólica.

En primer lugar, y en respuesta a un estímulo nutricional, la organización de los genes de una ruta bioquímica en un **operón** dotado de unos mecanismos de control genético adecuados permite la producción coordinada de las enzimas necesarias. En segundo lugar, la transcripción delgen es regulada directamente por unas proteínas represoras (que se unen a los operadores) como respuesta a señales nutricionales en el interior de la célula. En tercer lugar, la velocidad de síntesis de las proteínas por el ribosoma puede regular el proceso de transcripción en los procariotas. La ausencia de una membrana nuclear permite al ribosoma procariótico unirse al ARNm conforme se transcribe a partir del ADN.

REGULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

El inicio de la transcripción puede estar sometido a unos mecanismos de control positivo o negativo. Los genes sometidos a un **control negativo** se expresan a menos que una **proteína represora** los desconecte. Esta proteína impide la expresión del gen al unirse a una secuencia específica del ADN, el denominado **operador,** lo que impide que la polimerasa de ARN inicie la transcripción en el promotor. Por el contrario, los genes cuya expresión se encuentra sometida a un **control positivo** tan sólo se transcriben en presencia de una proteína reguladora activa denominada **apoinductor.** El apoinductor se une a una secuencia específica del ADN y colabora con la polimerasa de ARN en los pasos iniciales mediante un mecanismo desconocido.

Los operones pueden ser **inducibles o represibles.** La introducción de un sustrato **(inductor)** en el medio de crecimiento puede inducir un aumento de la expresión por parte del operón de las enzimas necesarias para el metabolismo de dicho compuesto. La acumulación de los productos finales **(correpresores)** de una ruta puede «señalar» la necesidad de desconectarla o reprimirla mediante una disminución de la síntesis de sus enzimas.

El operón de la lactosa *(lac),* encargado de la degradación de este hidrato de carbono, es un operón inducible que se encuentra sometido a una regulación tanto positiva como negativa (véase figura 5-1). Normalmente, la bacteria utiliza glucosa y no lactosa. En ausencia de lactosa, la proteína represora se fija a la secuencia del operador y el operón queda reprimido, con lo que se impide la función normal de la polimerasa de ARN. Sin embargo, la adición de lactosa invierte esta represión en ausencia de glucosa. La expresión completa del operón *lac* también exige la presencia de un mecanismo de control positivo mediado por proteínas. En E. *coli,* una proteína denominada «proteína activadora de genes por catabolito» (PAC) forma un complejo con el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) y adquiere así la capacidad de fijarse a una secuencia específica del ADN presente en el promotor. El complejo PAC-AMPc favorece la unión de la polimerasa de ARN al promotor, con lo que se traduce en un incremento de la frecuencia de inicio de la transcripción. El complejo PAC-AMPc puede potenciar la transcripción del operón mediante una interacción proteína-proteína con la polimerasa de ARN o bien mediante una interacción proteína-ADN.

El operón del triptófano **(operón trp)** contiene los genes estructurales necesarios para la biosíntesis de este aminoácido y se halla sometido a unos mecanismos de control dobles de la transcripción (figura 5-3). Aunque el triptófano es esencial para la síntesis de proteínas, su presencia en concentraciones excesivas puede resultar tóxica para la célula, por lo que su síntesis debe estar regulada. A nivel génico, el aumento de la concentración intracelular de triptófano activa la proteína repre-

sora para inhibir el proceso de transcripción. Respecto a la síntesis de proteínas, la traducción rápida de un «péptido de prueba» al comienzo del ARNm en presencia de triptófano favorece la formación de un asa bicatenaria en el ARN, lo cual pone fin al proceso de transcripción. Este asa se forma también cuando no tiene lugar la síntesis de proteínas, una situación que tampoco requeriría la síntesis de triptófano. Ambos mecanismos regulan la síntesis de triptófano a nivel del ARNm en un proceso denominado **atenuación** y en el que se registra una interrupción prematura de la síntesis del ARNm.

Fosforribosil-antranilato-isomerasa/indol-3-glicerol-fosfato-sintasa
Triptófano-sintasa alfa
Antranilato-sintasa
Fosforribosil-antranilato-transferasa
Triptófano-sintasa beta
Conductor (*leader*)
Represor
R
P O L E D C B A
E D C B A
ARNm
Ausencia de ARNm *trp*
Represor inactivo
Represor activo
Correpresor (triptófano)
Conductor
ATG Péptido conductor TGA
p O 1 2 3 4 E
2 trp (W) codones
A Concentración elevada Trp
Ausencia de ARNm *trp* policistrónico
B Concentración baja Trp
ARNm trp policistrónico
C Ausencia de síntesis de proteínas
Ausencia de ARNm *trp* policistrónico

FIGURA 5-3. Regulación del operón del triptófano *{trp)*. A El operón *trp* codifica las cinco enzimas necesarias para la biosíntesis del triptófano. Este operón se encuentra sometido a un doble control. B. ta conformación de la proteína represora inactiva cambia tras la unión con el triptófano correpresor. El represor activo resultante (R) se une luego al operador (0), bloqueando así cualquier posible transcripción delARMm *trp* por la polimerasa de ARN. C El operón *trp* se encuentra también bajo el control de un mecanismo de atenuación-anti-terminación. A la derecha de los genes estructurales se encuentran el promotor (P), el operador y un adelantado *(leader)* (t) que pueden transcribirse en un péptido corto con dos triptófanos en la proximidad del extremo distal (W). El ARNm adelantado posee cuatro repeticiones (1,2,3 y 4) que pueden aparearse de distinta forma según la disponibilidad de triptófano, lo que ocasiona una interrupción precoz de la transcripción del operón *trp* o su transcripción completa. En presencia de una elevada concentración de triptófano, las regiones 3 y 4 del ARNm adelantado pueden aparearse y formar una horquilla terminadora (en cuyo caso no ocurre la transcripción del operón *trp).* Sin embargo, en presencia de una cantidad escasa o nula de triptófano, los ribosomas se atascan en la región 1 cuando traducen el péptido adelantado debido al tándem de codones de triptófano. A continuación, pueden aparearse las regiones 2 y 3, formando la horquilla anti-terminación y ocasionando la transcripción de los genes *trp.* Finalmente, se pueden aparear las regiones 1:2 y 3:4 del ARNm adelantado libre, ocasionando de este modo una interrupción de la transcripción antes de la aparición del primer gen estructural *trpE.* A, adenina; G, guanina; T, timina.

REGULACIÓN POSTRANSCRIPCIÓN 0 REGULACIÓN DE LA TRADUCCIÓN

La velocidad y la eficiencia de la síntesis de proteínas pueden estar controladas por otros factores, como la estructura del ARNm o las concentraciones celulares del ARN de transferencia (ARNt) y de ciertos aminoácidos. En los ARNm policistrónicos, el control de la traducción puede ocasionar la aparición de diferencias en la cantidad de proteína expresada a partir de cada gen. Por ejemplo, la |3-galactosidasa, la galactósido-permeasa y la acetilasa se producen en una relación de 10:5:2 en el caso del operón *lac.*

Mutación, reparación y recombinación

El ADN transporta información genética, por lo que las células deben ser capaces de replicarlo con precisión. Además han de minimizar la aparición de cualquier daño accidental ocasionado al ADN mediante sistemas eficientes de reparación de esta molécula. Estos sistemas de contención del daño revisten tal importancia para la subsistencia cel llar que la bacteria dedica un alto porcentaje de su genoma a la especificación y el control de las enzimas que forman parte de ellos.

MUTACIONES Y SUS CONSECUENCIAS

Una mutación se define como cualquier modificación de la secuencia de bases del ADN. Un cambio de una sola base puede ocasionar una **transición,** en la que una purina es sustituida por otra purina o una pirimidina es reemplazada por otra

pirimidina. También puede aparecer una **transversión,** en la que una purina es sustituida por una pirimidina o viceversa. Una **mutación silenciosa** es una modificación del ADN que no provoca cambios en la secuencia aminoacídica de la proteína codificada. Este tipo de mutación se debe a que un aminoácido puede estar codificado en más de un codón. Aunque una **mutación de sentido erróneo *(missense)*** es aquella que comporta la inserción de un aminoácido diferente en la proteína; sin embargo, cuando el nuevo aminoácido posee unas propiedades semejantes (p. ej., una valina que sustituye a una alanina) puede tratarse de una **mutación conservadora.** Una **mutación sin sentido *(nonsense)*** es aquella en la que se sustituye un codón que codifica a un aminoácido por un codón de interrupción (p. ej., TAG [timidina-adenina-guanina]), lo que provoca que el ribosoma pierda el ARNm y finalice prematuramente la producción de la proteína.

Se pueden observar modificaciones más notables cuando la mutación afecta a un gran número de bases. Una pequeña deleción o inserción *que no ocurra en múltiplos de tres* produce una **mutación de desfase de lectura *(frameshift mutation)*** que altera el sistema de lectura y habitualmente ocasiona la aparición de un «péptido absurdo» y la interrupción prematura de la proteína. Las **mutaciones nulas,** que destruyen completamente la función del gen, aparecen cuando se registra una extensa inserción o deleción o una acusada reorganización de la estructura cromosómica. La inserción de largas secuencias de ADN (muchos miles de pares de bases) por recombinación, transposición o técnicas de ingeniería genética puede producir **mutaciones nulas** por separación de las partes de un gen e inactivación del mismo.

En la naturaleza se produce un gran número de mutaciones de forma espontánea (p. ej., debido a errores de la polimerasa); sin embargo, las mutaciones pueden también ser consecuencia de agentes físicos o químicos. Entre los agentes físicos utilizados para inducir la aparición de mutaciones en las bacterias figuran los siguientes: el calor, que provoca una desaminación de los nucleótidos; la luz ultravioleta, que origina la formación de dímeros de pirimidina y la radiación ionizante (p. ej., rayos X), que producen radicales hidroxilo hiperreactivos capaces de abrir la estructura anular de una base o bien de generar roturas monocatenarias o bicatenarias en el ADN. Las sustancias químicas de tipo mutagénico pueden agruparse en tres clases. Los **análogos de nucleótidos** producen apareamientos erróneos y frecuentes errores en la replicación del ADN. Por ejemplo, la incorporación de 5-bromouracilo en la molécula de ADN en lugar de timidina permite su apareamiento con guanina en lugar de adenina, de forma que sustituye un par T-A por un par G-C. Los mutágenos de desfase de lectura, como algunas moléculas policíclicas planas (bromuro de etidio, derivados de la acridina) se insertan (o intercalan) entre las bases a medida que se enfrentan una a otra en la doble hélice del ADN. Estos agentes intercalantes aumentan el espacio existente entre los sucesivos pares de bases, de modo que destruyen el esqueleto regular de hidratos de carbono-fosfato y disminuyen el grado de inclina-

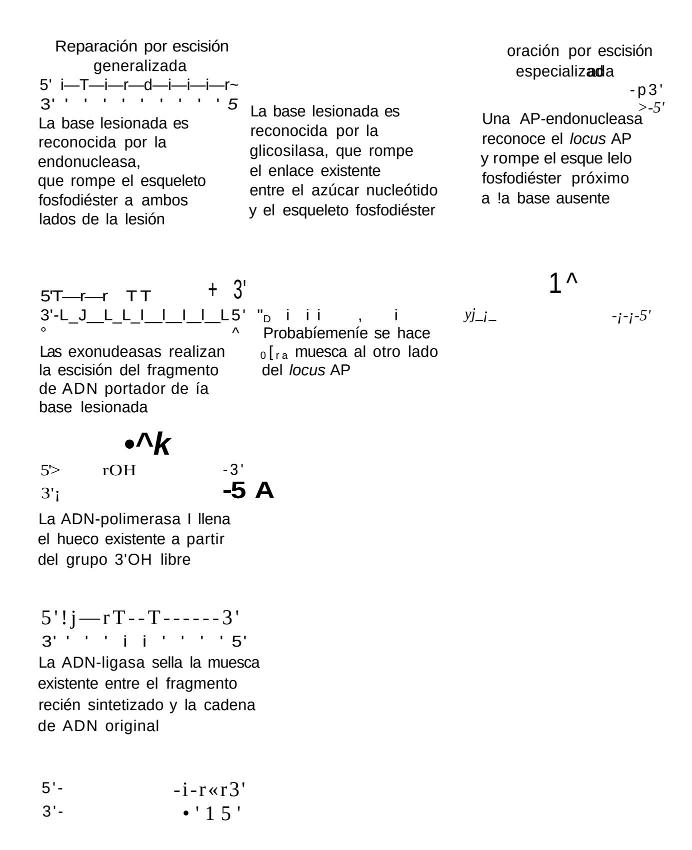


FIGURA 5-4. A Mecanismo de reparación por escisión generalizada. B. Mecanismo de reparación por escisión especializada. AP, apurínica (endonucleasa).

ción de la hélice. Estos cambios comportan la adición o deleción de una única base y ocasionan la aparición de frecuentes errores durante la replicación del ADN. Las **sustancias químicas reactivas frente al ADN** actúan directamente sobre este y modifican la estructura química de la base. Entre estas sustancias químicas destacan el ácido nitroso ($HN0_2$) y los agentes alquilantes (p. ej., nitroso-guanidina y etil-metano-sulfonato), de los que se sabe que añaden grupos metilo o etilo a los anillos de las bases del ADN. Las bases modificadas pueden aparearse de forma anormal o bien no aparearse. Esta alteración puede provocar la eliminación de la base del esqueleto del ADN.

MECANISMOS DE REPARACIÓN DELADN

Con el propósito de minimizar los daños al ADN, las células bacterianas han desarrollado diversos mecanismos de reparación. Estos mecanismos de reparación se pueden dividir en cinco grupos:

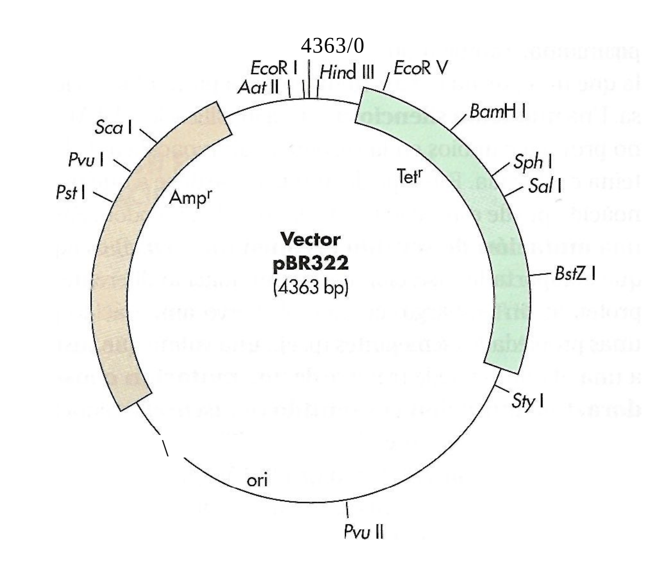
1. La **reparación directa del ADN** consiste en la eliminación enzimática del daño (p. ej., dímeros de pirimidina y bases alquiladas).
2. La **reparación por escisión** se basa en la escisión del segmento de ADN que contiene las lesiones, seguida de la síntesis de una nueva hebra de ADN (figura 5-4). Existen

dos tipos de mecanismos de reparación por escisión: generalizada y especializada.

La **reparación posreplicación** o por recombinación consiste en la recuperación de la información que falta mediante procesos de recombinación genética (cuando están dañadas ambas dos hebras de ADN).

La llamada **respuesta SOS** se caracteriza por la inducción de numerosos genes (aproximadamente 15) tras la aparición de daño al ADN, o bien en la interrupción de su replicación.

La **reparación propensa a error** ***(error-prone repetir)*** es el último recurso con que cuenta la célula bacteriana antes de morir. Se utiliza para rellenar los espacios con una secuencia aleatoria cuando no se dispone de una plantilla de ADN que pueda orientar con precisión el proceso de reparación.



Intercambio genético en los procariotas

Muchas bacterias (especialmente numerosas especies patógenas) utilizan su ADN de forma promiscua. El intercambio de ADN entre células permite el intercambio de genes y características entre ellas, lo que ocasiona la aparición de cepas bacterianas nuevas. Este intercambio puede resultar ventajoso para el receptor, especialmente cuando el ADN codifica mecanismos de resistencia a los antibióticos. El ADN transferido puede integrarse en el cromosoma del receptor o bien mantenerse de manera estable en forma de elemento extracromosómico **(plásmido)** o como un virus bacteriano **(bacteriófago)** y se transmite a las bacterias hijas como una unidad dotada de capacidad autónoma de replicación.

Los **plásmidos** son pequeños elementos genéticos cuya replicación es independiente del cromosoma bacteriano. La mayor parte de los plásmidos son moléculas circulares bicatenarias de ADN con un número variable de pares de bases (de 1500 a 400.000). Sin embargo, *Borrelia burgdorferi* (el agente etiológico de la enfermedad de Lyme) y la bacteria afín *Borrelia hermsii* presentan una característica peculiar en el grupo de las eubacterias: la presencia de plásmidos lineales. Al igual que el ADN cromosómico bacteriano, estos plásmidos se pueden replicar de forma autónoma, por lo que reciben el nombre de **replicones.** Algunos plásmidos, como el plásmido F de *E. coli,* son **episomas,** lo que indica que se pueden integrar en el cromosoma del anfitrión.

Los plásmidos portan información genética, la cual puede proporcionar una ventaja selectiva a las bacterias aunque no constituya una ventaja selectiva para la bacteria. Por ejemplo, los plásmidos pueden conferir un nivel alto de resistencia a antibióticos, codificar la producción de bacteriocinas, toxinas, determinantes de virulencia y contener otros genes que otorguen una ventaja respecto a la metabolización de ciertos sustratos en comparación con otros microorganismos o en el interior del organismo anfitrión (figura 5-5). El número de copias de plásmido producidas por una célula es específico de cada uno de ellos. Este número es la relación existente entre las copias del plásmido y el número de copias del cromosoma. Su valor puede ser bajo (hasta de 1 en el caso de los plásmidos grandes) o alto (hasta de 50 en los plásmidos más pequeños).

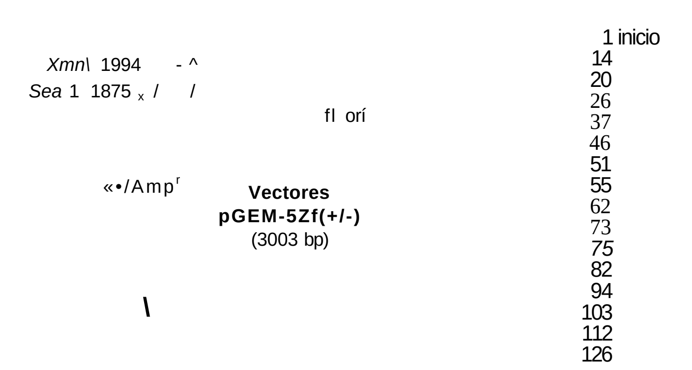


FIGURA 5-5. Plásmidos. El plásmido pBR322 es uno de los plásmidos que se utilizan en la clonación del ADN. Este plásmido codifica la resistencia a ampicilina (Amp) y a tetraciclina (Tet), así como a un origen de replicación (ori). El *locus* de clonación múltiple del plásmido pGEM proporciona diferentes sitios de restricción enzimática para la inserción del ADN en la secuencia del gen de la |3-galactosidasa *(lacZ).* Esta secuencia insertada se encuentra flanqueada por promotores de bacteriófago que permiten la expresión direccional del ARN mensajero de la secuencia clonada.

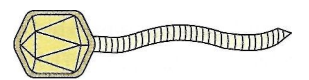
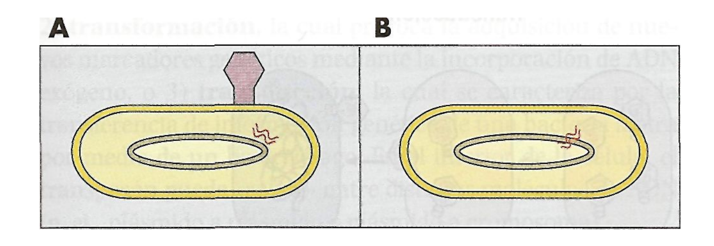
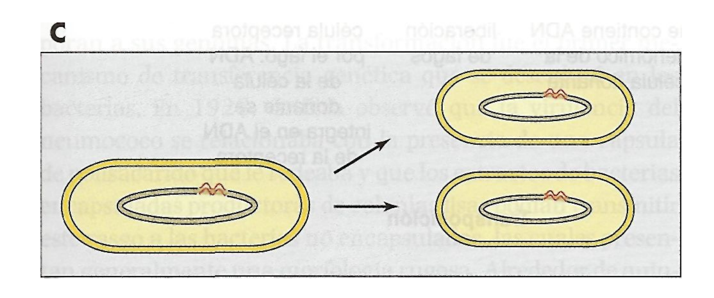
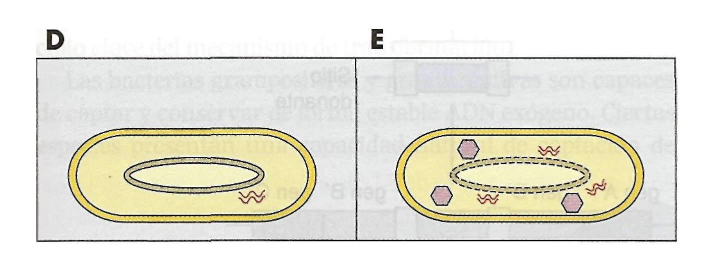


FIGURA 5-6. Bacteriófago *X.*

Los plásmidos de gran tamaño (20-120 kb), como el **factor F de fertilidad** de E. *coli* o el factor de transferencia de re-







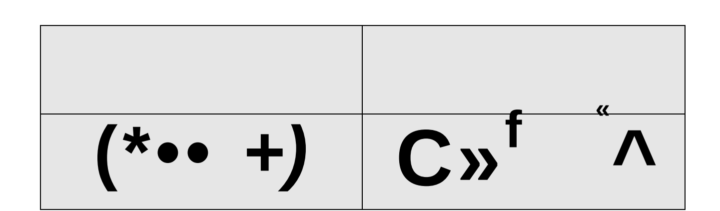


FIGURA 5-7. Infección lisogénica de una bacteria por un bacteriófago temperado. A El fago infecta a una bacteria sensible e inyecta su ADN. B. El ADN del fago se integra en el cromosoma bacteriano. C La bacteria se multiplica. Aunque aparentemente no ha resultado afectada por la infección, se ha «lisogenizado». D. En ocasiones, el ADN del fago se escinde del cromosoma bacteriano, toma el control de la célula y se replica. E. Una célula individual (o, por inducción, todas las células) producen los componentes del fago. F. A continuación, los componentes son ensamblados formando las partículas del fago. G. Al final, la célula experimenta la lisis y se liberan partículas de fago maduras.

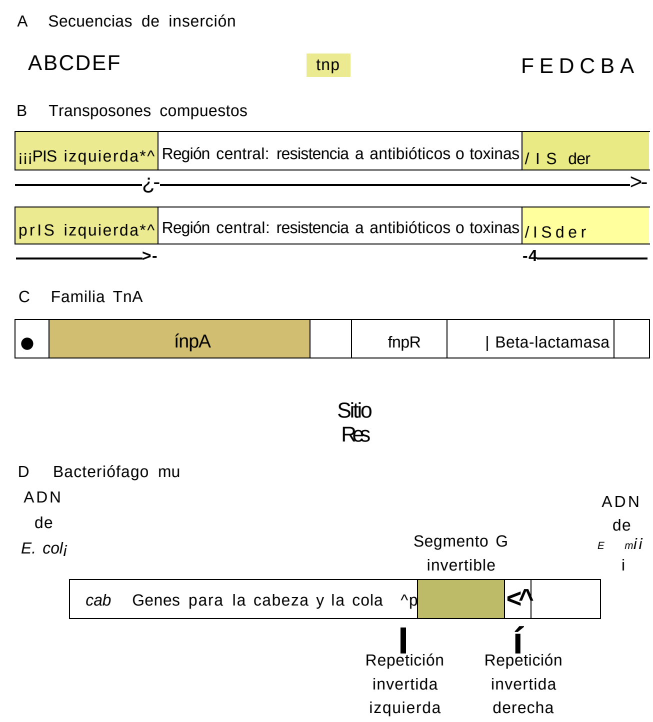


FIGURA 5-8. Transposones. A Las secuencias de inserción codifican tan sólo una transposasa *(tnp)* y poseen en cada extremo repeticiones invertidas (de 15 a 40 pares de bases). B. Los transposones compuestos contienen una región central que codifica la resistencia a antibióticos o toxinas y se halla flanqueada por dos secuencias de inserción (IS) (que pueden ser repeticiones directas o bien inversas). C. Tn3, un miembro de la familia de los transposones TnA. La región central codifica tres genes que confieren resistencia a ampicilina: una transposasa (tnpA), una resolvasa (tnpR) y una pMactamasa. Durante el proceso de transposición replicativa se utiliza un sitio de resolución (sitio Res). Esta región central se encuentra flanqueada en ambos extremos por repeticiones directas de 38 pares de bases. D. Transposón asociado a fago, cuyo ejemplo más conocido es el bacteriófago u.

sistencia (80 kb), pueden a menudo mediar su propia transferencia de una célula a otra mediante un proceso denominado **conjugación** (véase el apartado sobre «Conjugación», más adelante en este capítulo). Estos plásmidos conjugativos codifican todos los factores necesarios para su propia transferencia. En cambio, otros plásmidos pueden ser transferidos a las células bacterianas por medio de mecanismos distintos de la conjugación (p. ej., por transformación o por transducción). Estos términos se estudian más adelante en este mismo capítulo.

Los **bacteriófagos** son virus bacterianos. Estos elementos genéticos extracromosómicos pueden sobrevivir fuera de la célula del anfitrión ya que su genoma (que puede estar formado por ARN o ADN) está protegido por una capa de proteínas (figura 5-6).

Los bacteriófagos infectan las células bacterianas y/o se replican hasta un número elevado que ocasiona la lisis de la célula **(infección lítica)** o, en algunos casos, **se integran** en el genoma del anfitrión sin producir su muerte (el llamado **estado lisogénico),** como el bacteriófago *X* de *E. coli* (figura 5-7). Algunos bacteriófagos lisogénicos portan genes toxigénicos (p. ej., el fago (3 contiene el gen de la toxina de la difteria). El bacteriófago *X* permanece en estado lisogénico mientras continúe la síntesis de una proteína represora, y evita que el fago abandone su estado de integración y se replique independientemente del cromosoma del anfitrión. Esta reacción se desencadena cuando la radiación u otro factor daña el ADN de la célula anfitriona o bien cuando la célula es incapaz de continuar fabricando nuevas moléculas de la proteína represora, señal de que la célula

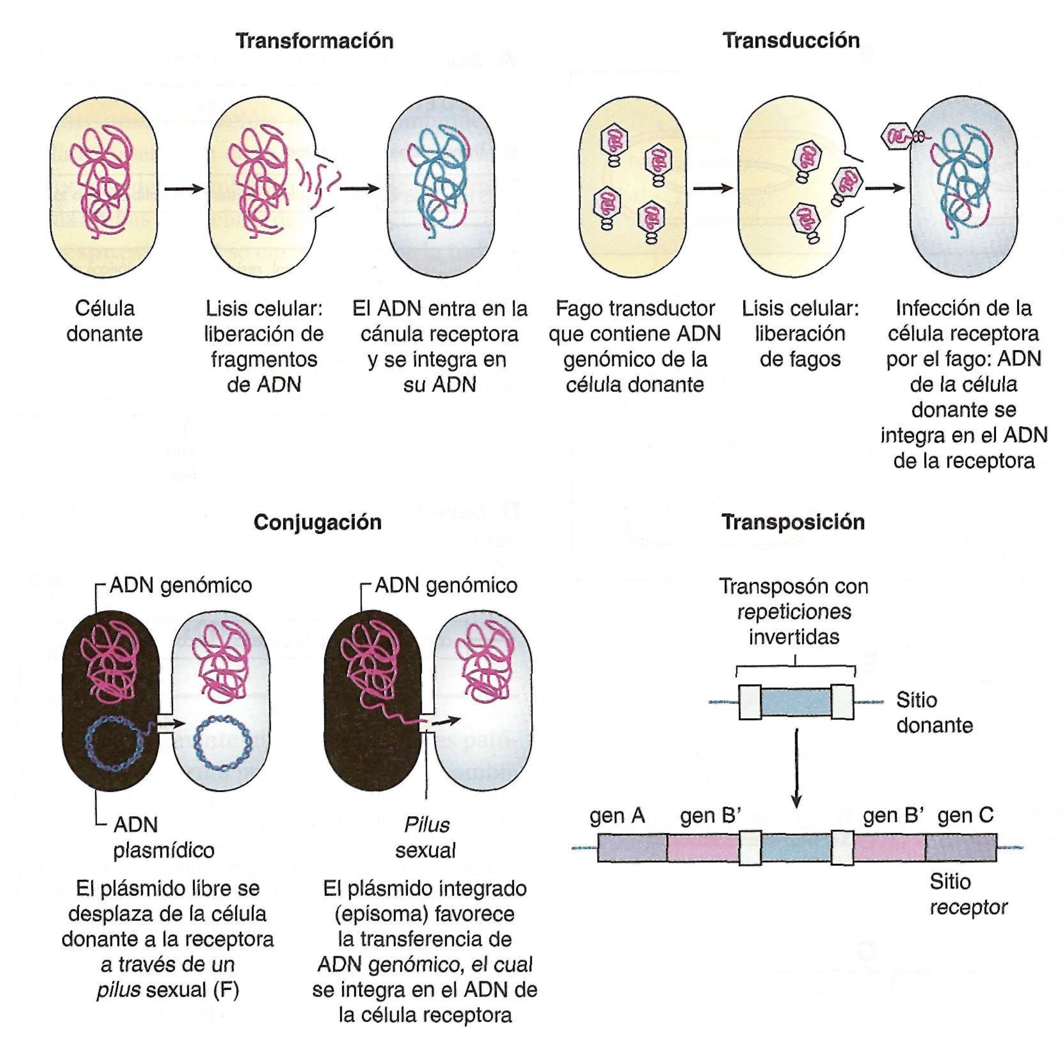


FIGURA 5-9. Mecanismos de transferencia génica en bacterias. (Tomado de Rosenthal KS, Tan J: *Rapid reviews microbiology and immunology,* St Louis, 2002, Mosby.)

anfitriona no está sana y no representa un lugar adecuado para el proceso de replicación vírica.

Los **transposones** (genes «que saltan») son unos elementos genéticos móviles (figura 5-8) que pueden transferir ADN de una posición a otra del genoma o entre distintas moléculas de ADN dentro de una misma célula (p. ej., de un plásmido a otro o de un plásmido a un cromosoma). Los transposones se detectan tanto en los procariotas como en los eucariotas. Los transposones más simples se conocen como secuencias de inserción y su longitud comprende de 150 a 1.500 pares de bases con repeticiones invertidas de 5 a 40 pares de bases y la información genética mínima necesaria para su propia transferencia. Los transposones complejos contienen otros genes, como genes que proporcionan resistencia frente a antibióticos. En ocasiones, los transposones se introducen en el interior de los genes y los inactivan. Si la inserción e inactivación tiene lugar en un gen encargado de codificar una proteína esencial, la célula muere.

Algunas bacterias patógenas utilizan un mecanismo semejante para coordinar la expresión de un sistema de factores de virulencia. Los genes de actividad pueden agruparse en un **islote de virulencia o patogenicidad** rodeado por unos elementos móviles semejantes a los transposones que les permiten moverse tanto en el interior del cromosoma como hacía otras bacterias. Cualquier unidad genética puede reaccionar ante la presencia de un estímulo ambiental (p. ej., pH, calor o contacto con la superficie de la célula del anfitrión) como mecanismo de coordinación de la expresión de un proceso complejo. Por ejemplo, el islote SPI-1 de *Salmonella* codifica 25 genes que permiten la entrada de esta bacteria en células no fagocíticas.

Mecanismos de transferencia genética entre células

El intercambio de material genético entre las células bacterianas puede tener lugar a través de uno de los tres mecanismos siguientes (figura 5-9): 1) **conjugación,** que consiste en un apareamiento o intercambio cuasisexual de información genética entre una bacteria (donante) y otra bacteria (receptora);

2) **transformación,** la cual provoca la adquisición de nuevos marcadores genéticos mediante la incorporación de ADN exógeno, o 3) **transducción,** la cual se caracteriza por la transferencia de información genética de una bacteria a otra por medio de un bacteriófago. En el interior de la célula, el transposón puede «saltar» entre distintas moléculas de ADN (p. ej., plasmido a plasmido o plasmido a cromosoma).

La **transformación** es el proceso mediante el cual las bacterias captan fragmentos de ADN desnudo y los incorporan a sus genomas. La transformación fue el primer mecanismo de transferencia genética que se descubrió en las bacterias. En 1928, Grifflth observó que la virulencia del neumococo se relacionaba con la presencia de una cápsula de polisacárido que le rodeaba y que los extractos de bacterias encapsuladas productoras de colonias lisas podían transmitir este rasgo a las bacterias no encapsuladas, las cuales presentan generalmente una morfología rugosa. Alrededor de quince años después, los estudios de Grifflth permitieron que Avery, McLeod y McCarty identificaran el ADN como el principio clave del mecanismo de transformación.

Las bacterias grampositivas y gramnegativas son capaces de captar y conservar de forma estable ADN exógeno. Ciertas especies presentan una capacidad natural de captación de ADN exógena (por lo que se definen como «competentes»), como *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* y bacterias pertenecientes a los géneros *Bacillus* y *Neissería.* La competencia aparece al final de la fase logarítmica de crecimiento, un cierto tiempo antes de que la población bacteriana entre en la fase estacionaria. La mayor parte de las bacterias no muestra una capacidad natural de captación del ADN. Asimismo, para introducir plásmidos y otras moléculas de ADN en el interior de E. *coli* y otras bacterias se utilizan métodos químicos o de electroporacíón (empleo de pulsos de alto voltaje).

CONJUGACIÓN

La conjugación se produce en la mayoría, si no en todas, las eubacterias. Suele darse entre bacterias pertenecientes a una misma especie o de especies relacionadas, aunque también tiene lugar entre procariotas y células vegetales, animales y micóticas. La conjugación se ha descrito en E. *coli,* bacteroides, enterococos, estreptococos, estreptomicetos y clostridios. Un gran número de plásmidos conjugativos de mayor tamaño codifica colicinas o resistencia a antibióticos.

La transferencia genética en E. *coli* fue descrita por vez primera en 1946 por Lederberg y Tatum al observar un inter-

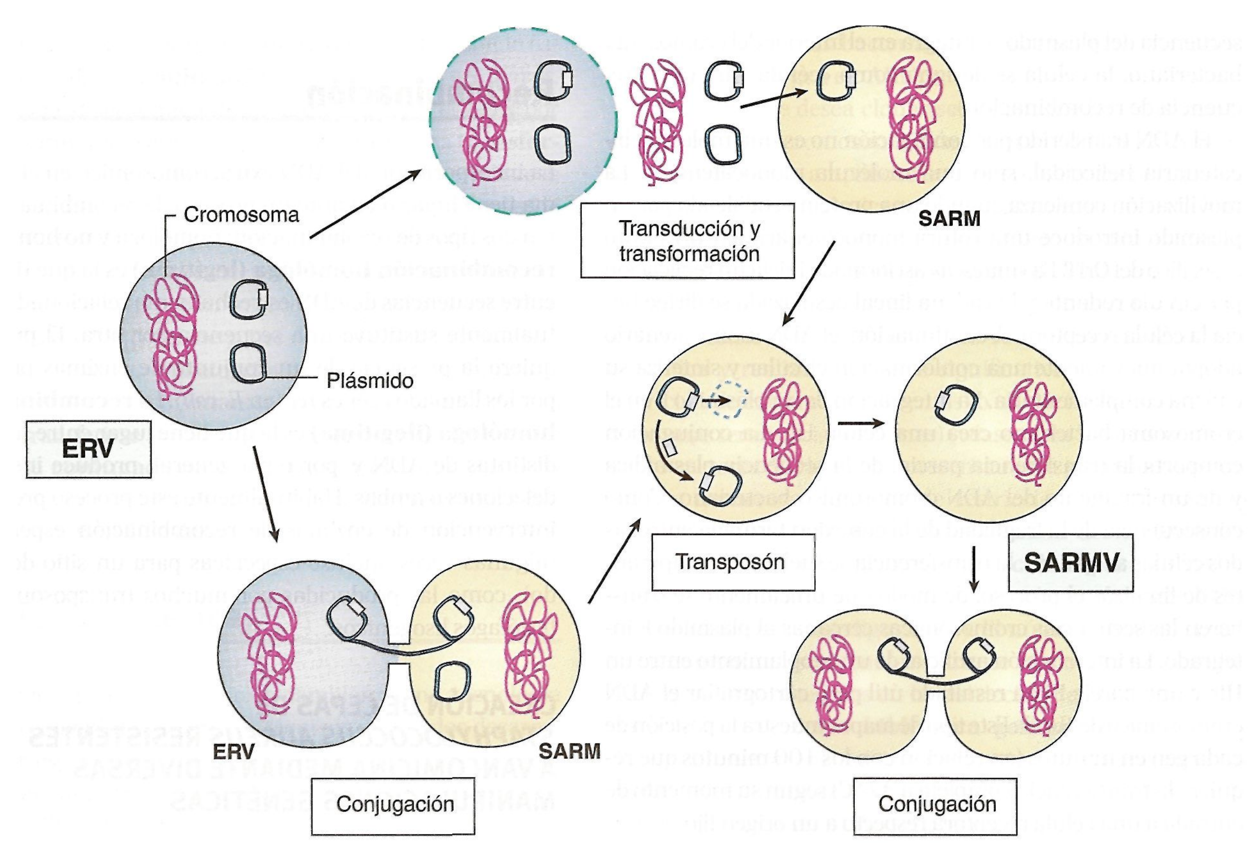


FIGURA 5-10. Mecanismos genéticos de evolución de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y vancomicina. Los enterococos resistentes a vancomicina (ERV) *(color rojo)* contienen plásmidos portadores de numerosos factores de resistencia antibiótica y virulencia. Durante la coinfección, un *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) podría haber adquirido el plasmido de resistencia enterococica (plásmido-e) mediante un proceso de transformación (posterior a la lisis de la célula enterococica y la liberación de su ADN) o, con mayor probabilidad, por conjugación. Un transaosón del plásmido-e que contiene el gen de resistencia a vancomicina «saltó» y se insertó en el plasmido de resistencia antibiótica múltiple del SARM. El nuevo plasmido se propaga con facilidad a otras células del 5. *aureus* por conjugación.

cambio semejante al sexual entre dos cepas mutantes de E. *coli* K12. La conjugación es el proceso por el que el ADN pasa directamente por contacto intercelular durante el «acoplamiento» de las bacterias. La conjugación produce una transferencia unidireccional de ADN desde un célula donante (o macho) hasta una célula receptora (o hembra) a través del llamado ***pilus* sexual.** Las bacterias grampositivas que llevan a cabo una conjugacións R (resistencia antibiótica), como ios estreptococos, los estreptomicetos y los clostridios, se acercan por medio de una molécula de adhesina presente en la superficie de la célula donante en lugar de a través de un *pilus.*

El tipo de acoplamiento (sexo) de la célula depende de la presencia (célula macho) o ausencia (célula hembra) de un plásmido conjugativo, como el **plásmido F** de *E. coli.* El plásmido F se define como conjugativo porque contiene todos los genes necesarios para su propia transferencia, como la capacidad de fabricar *píli* sexuales e iniciar la síntesis de ADN en el llamado «origen de transferencia» (OríT). El plásmido F se transfiere a sí mismo, convirtiendo a las células receptoras en células macho F^+ (figura 5-10). Cuando un fragmento de ADN cromosómico se ha incorporado a la secuencia del plásmido, se designa como «plásmido F prima» (F'). Cuando este plásmido se transfiere al interior de la célula receptora, transporta el fragmento y lo convierte en un F' macho. Cuando la secuencia del plásmido se integra en el interior del cromosoma bacteriano, la célula se designa como «célula Fffr» (alta frecuencia de recombinación).

El ADN transferido por conjugación no es una molécula bicatenaria helicoidal, sino una molécula monocatenaria. La movilización comienza cuando una proteína codificada por un plásmido introduce una rotura monocatenaria en un punto específico del OriT. La «muesca» así formada inicia un replicación por círculo rodante y la cadena lineal desplazada se dirige hacia la célula receptora. A continuación, el ADN monocatenario adopta nuevamente una conformación circular y sintetiza su cadena complementaria. La integración de un plásmido F en el cromosoma bacteriano crea una célula Hfr. La conjugación comporta la transferencia parcial de la secuencia plasmídica y de un fragmento del ADN cromosómico bacteriano. Como consecuencia de la fragilidad de la conexión formada entre las dos células acopladas, la transferencia se suele interrumpir antes de finalizar el proceso, de modo que únicamente se transfieren las secuencias cromosómicas cercanas al plásmido F integrado. La interrupción artificial de un acoplamiento entre un Hfr y una pareja F~ ha resultado útil para cartografiar el ADN cromosómico de E. *coli.* Este tipo de mapas muestra la posición de cada gen en minutos (en relación con los 100 minutos que requiere la transferencia completa a 3 7 °C) según su momento de entrada a una célula receptora respecto a un origen fijo.

TRANSDUCCIÓN

La transferencia genética por transducción está mediada por virus bacterianos (bacteriófagos) que captan fragmentos de ADN y los almacenan en el interior de partículas de bacteriófago. El ADN suministrado a las células infectadas es luego incorporado al genoma bacteriano. La transducción puede clasificarse como **especializada** si los fagos en cuestión transfieren genes específicos (habitualmente los adyacentes a sus lugares de integración en el genoma) o **generalizada** si la selección de las secuencias es aleatoria debido al almacenamiento accidental del ADN de la célula anfitriona en el interior de la cápside del fago.

Las partículas de la transducción generalizada deben contener sobre todo ADN bacteriano y una cantidad pequeña o nula de ADN del fago. Por ejemplo, el fago Pl de E. *coli* codifica una nucleasa que degrada el ADN cromosómico de las células anfitrionas de E. *coli.* Un pequeño porcentaje de las partículas resultantes de fago almacenan los fragmentos de ADN en el interior de sus cápsides. En lugar del ADN del fago, se inyecta ADN encapsulado en el interior de una nueva célula anfitriona, en la que puede recombinarse con el ADN homólogo de aquella. Las partículas implicadas en la transducción generalizada son muy valiosas para realizar el **cartografiado genético** de los cromosomas bacterianos. Cuanto más próximos se dispongan dos genes en el cromosoma bacteriano, mayor será la probabilidad de un proceso de cotransducción en el mismo fragmento de ADN.

Recombinación

La incorporación del ADN extracromosómico en el cromosoma tiene lugar mediante un proceso de recombinación. Existen dos tipos de recombinación: homologa y no homologa. La **recombinación homologa (legítima)** es la que tiene lugar entre secuencias de ADN estrechamente relacionadas y habitualmente sustituye una secuencia por otra. El proceso requiere la presencia de un conjunto de enzimas producidas por los llamados genes *rec* (en E. *coli).* La **recombinación no homologa (ilegítima)** es la que tiene lugar entre secuencias distintas de ADN y, por regla general, produce inserciones, deleciones o ambas. Habitualmente este proceso precisa de la intervención de enzimas de recombinación especializadas (algunas veces, incluso específicas para un sitio determinado), como las producidas por muchos transposones y bacteriófagos lisogénicos.

CREACIÓN DE CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUSAUREUS* RESISTENTES A VANCOMICINA MEDIANTE DIVERSAS MANIPULACIONES GENÉTICAS

Hasta hace poco tiempo, vancomicina ha constituido el último recurso frente a las cepas de *S. aureus* resistentes a los betalactámicos (antibióticos relacionados con la penicilina), es decir, *S. aureus* resistente a meticilina [SARM]). *S. aureus* adquirió el gen de resistencia a vancomicina en el transcurso de una in-

TABLA 5-1. Enzimas de restricción utilizadas frecuentemente en biología molecular

Microorganismo	Enzima	Lugar de reconocimiento
Acinetobacter calcoaceticus	AccI	5′ G T|(A/C) (G/T) A C C A (T/G) (C/A)|T G
Bacillus amyloliquefaciens H	BamHI	5′ G|G A T C C C C T A G|G
Escherichia coli RY13	EcoRI	5′ G|A A T T C C T T A A|G
Haemophilus influenzae Rd	HindIII	5′ A|A G C T T T T C G A|A
H. influenzae serotype c, 1160	HincII	5′ G T (C/T)|(G/A) A C C A (G/A)|(C/T) T G
Providencia stuartii 164	PstI	5′ C T G C A|G G|A C G T C
Serratia marcescens	SmaI	5′ C C C|G G G G G G|C C C
Staphylococcus aureus 3A	Sau3AI	5′|G A T C C T A G|
Xanthomonas malvacearum	XmaI	5′ C|C C G G G G G G C C|C

fección mixta por *Enterococcus faecalis* (véase figura 5-10). El gen de resistencia a este antibiótico se hallaba en un **transposón** (TN1546) localizado en un plásmido conjugativo de multirresistencia. Es probable que la transferencia del plásmido tuviera lugar mediante **conjugación** entre *E. faecalis* y S. *aureus*. Otra posibilidad sería que este último adquiriera el ADN por **transducción** tras la lisis de E. *faecalis* y sufriese una **transformación** como consecuencia de la introducción de este nuevo ADN. A continuación, el transposón habría «saltado» desde el plásmido de E. *faecalis* para **recombinarse** e **integrarse** en el plásmido de multirresistencia de S. *aureus*, y se habría degradado el ADN del primer microorganismo. El plásmido de S. *aureus* así creado contiene genes de resistencia a betalactámicos, vancomicina, trimetoprim y gentamicina/kanamicina/tobramicina y a desinfectantes de amonio cuaternario y es capaz de transferirse a otras cepas de esta especie mediante procesos de **conjugación.** (Se remite al lector interesado en una descripción más detallada al trabajo de Weigel incluido en la bibliografía al final del capítulo.)

Ingeniería genética

La ingeniería genética (conocida también como tecnología del ADN recombinante) emplea técnicas y métodos desarrollados por especialistas en genética bacteriana con el objeto de purificar, amplificar, modificar y expresar secuencias genéticas específicas. La utilización de la ingeniería genética y la «clonación» ha revolucionado tanto la biología como la medicina. Los componentes básicos con que cuenta la ingeniería genética son los siguientes: 1) los **vectores de clonación y expresión,** que pueden utilizarse para introducir secuencias de ADN en el interior de bacterias receptivas y amplificar la secuencia deseada; 2) **la secuencia de ADN** que se desea amplificar y expresar; 3) diversas **enzimas,** como las **enzimas de restricción,** que se usan para degradar de forma reproducible la molécula del ADN en unas secuencias determinadas (tabla 5-1) y la **ligasa de ADN,** la enzima que une los fragmentos al vector de clonación.

Los **vectores de clonación y expresión** deben permitir que el ADN exógeno se inserte en su interior, pero conservando su capacidad de replicación normal en la célula anfitriona bacteriana o eucariota. En la actualidad se utilizan muchos tipos de vectores. Los vectores de tipo plasmídico, como pUC, pBR322 y pGEM (véase figura 5-5) se ocupan de fragmentos de ADN de hasta 20 kb. Los bacteriófagos, como *X*, se emplean para fragmentos mayores de ADN (de hasta 25 kb). Más recientemente, los vectores basados en **cósmidos** han combinado algunas de las ventajas de los plásmidos y los fagos para transportar fragmentos de ADN de hasta 45 kb.

La mayoría de los **vectores de clonación** se ha sometido a técnicas de ingeniería genética para: creación de un sitio de inserción del ADN exógeno; un medio de selección de las bacterias que han incorporado plásmidos (p. ej., resistencia a los antibióticos) y un medio de selección de las que han incorporado esos plásmidos con ADN insertado. Los **vectores de expresión** poseen secuencias de ADN que facilitan su replicación en las células bacterianas y eucariotas, así como la transcripción del gen en ARNm.

El ADN que se desea clonar se obtiene mediante la purificación del ADN cromosómico de células, virus u otros plásmidos o bien por amplificación selectiva de secuencias de ADN a través de una técnica conocida como reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual se describe en mayor detalle en el capítulo 17. Tanto el vector como el ADN exógeno son atacados por enzimas de restricción (figura 5-11). Las enzimas de restricción reconocen una secuencia palindrómica específica y realizan un corte significativo (que produce la aparición de extremos adherentes) o un corte romo (que produce unas terminaciones romas) (véase tabla 5-1). La mayoría de los vectores de clonación presentan una secuencia que reconoce numerosas enzimas de restricción, el denominado **lugar de clonación múltiple.** La unión del vector a los fragmentos de ADN genera una molécula capaz de replicar la secuencia insertada y que recibe el nombre de **ADN recombinante** (véase figura 5-9). El número total de vectores recombinantes obtenidos durante la clonación de todos los fragmentos obtenidos en la restricción del ADN cromosómico se conoce como **biblioteca genómica,** puesto que debe contener al menos un representante de cada gen. Un método alternativo de clonación del gen de una proteína consiste en convertir en ADN el ARNm destinado a ella; se lleva a cabo mediante una enzima retroviral denominada transcriptasa inversa (polimerasa de ADN dependiente de ARN) y el proceso genera un ADN complementario (ADNc). Una **biblioteca de ADNc** engloba todos los genes expresados en una célula determinada.

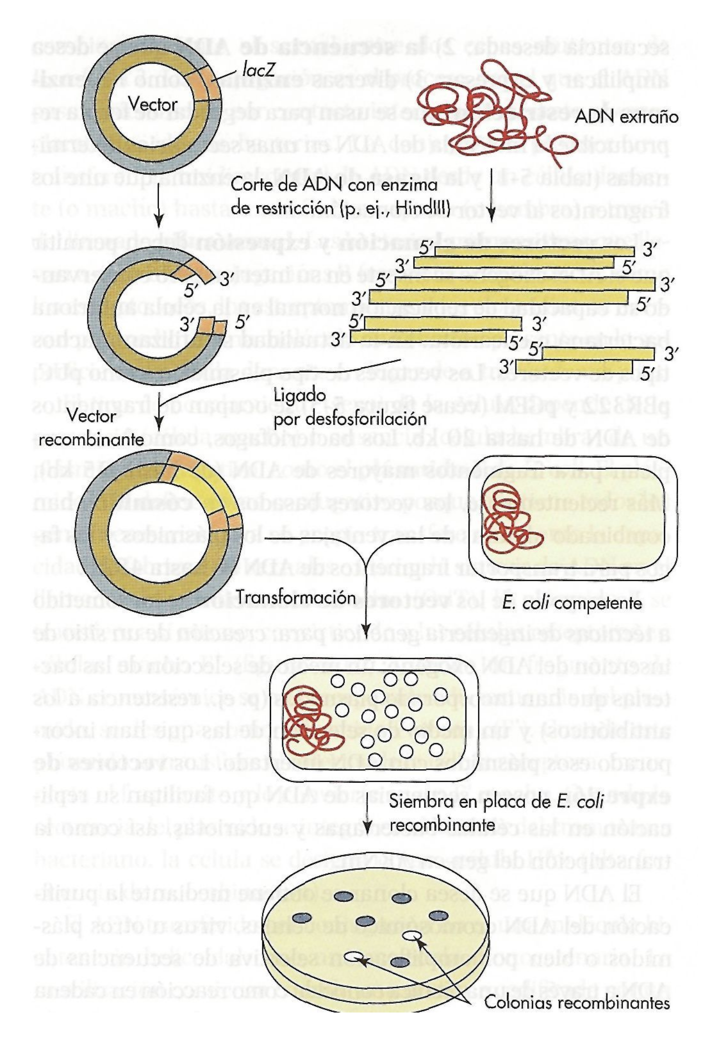


FIGURA 5-11. Clonación de ADN exógeno en vectores. En primer lugar, el vector y el ADN exógeno son digeridos por una enzima de restricción. La inserción de ADN exógeno en la secuencia del gen *lacZ* Inactiva el gen de la |3-galactosIdasa (lo que permite una posterior selección). A continuación, el vector se une al ADN exógeno utilizando la ligasa de ADN T4 del bacteriófago. Los vectores recombinantes se transforman en células competentes de *Escherichia coli.* Las células recombinantes de f. coli se inoculan en una placa de agarcon antibiótico, un inductor del operón *lac* y un sustrato cromóforo que tIñe de azul las células que contienen el plásmido no insertado; en cambio, las células con el plásmido insertado conservan el color blanco.

A continuación, el ADN recombinante se introduce en una célula anfltriona bacteriana, habitualmente *E. coli,* y se seleccionan las bacterias que contienen el plásmido por su resistencia antibiótica (p. ej., resistencia a ampicilina). Después se puede realizar un cribado de la biblioteca con el fin de identificar un clon de *E. coli* que posea el fragmento de ADN deseado. Para identificar las bacterias que contienen el ADN recombinante apropiado pueden utilizarse diversas técnicas. El lugar de clonación múltiple utilizado para insertar el ADN exógeno con frecuencia forma parte del gen *lacZ* del operón *lac.* La inserción del ADN exógeno en el gen *lacZ* conlleva su inactivación (actúa casi del mismo modo que un transposón) y evita que la célula receptora lleve a cabo la síntesis de |3-galactosidasa dirigida por un plásmido, lo que resulta en la formación de colonias bacterianas blancas en lugar de las azules que aparecen cuando esta enzima degrada un cromóforo adecuado.

La ingeniería genética se ha utilizado también para aislar y expresar distintos genes con el propósito de obtener proteínas útiles en bacterias, levaduras o, incluso, en células de insecto (p. ej., insulina, interferón, hormonas del crecimiento e interleucina). Igualmente se pueden preparar grandes cantidades de un inmunógeno puro destinado a una vacuna sin necesidad de emplear los microorganismos patógenos intactos.

El desarrollo de una vacuna contra el virus de la hepatitis B constituye el primer éxito de las vacunas de ADN recombinante cuyo uso en el ser humano ha autorizado la *Food and Drug Administration* de EE.UU. El antígeno de superficie de la hepatitis B es producido por la levadura *Saccharomyces cerevisiae.* En el futuro, puede que baste con inyectar un ADN plasmídico capaz de expresar el inmunógeno deseado (vacuna de ADN) a un individuo para conseguir que las células del anfitrión expresen este inmunógeno y desencadenen la respuesta inmunitaria. La tecnología del ADN recombinante resulta también esencial en el diagnóstico de laboratorio, las técnicas forenses, la agricultura y muchas otras disciplinas.

PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son las principales propiedades de un plásmIdo?
2. Enumere dos mecanismos de regulación de la expresión genética bacteriana. Utilice ejemplos específicos.
3. ¿Qué tipos de mutaciones afectan al ADN y cuáles son los agentes responsables de ellas?
4. ¿Qué mecanismos puede utilizar una célula bacteriana para el intercambio de material genético? Explique brevemente cada uno de estos mecanismos.
5. Analice las aplicaciones médicas de la biotecnología molecular, incluyendo sus contribuciones y usos para el diagnóstico.

Bibliografía

Alberts B et al: *Molecular biology of the cell,* ed 3, New York, 1994, Garland.
Cooper GM: *The cell: a molecular approach,* Washington, 1997, American Society for Microbiology.
Lehninger AL, Nelson DL, Fox MM: *Principies of biochemistry,* ed 2, New York, 1993, Worth.
LewinB: *GenesVI,* Oxford, England, 1997, Oxford University.
Lodish H et al: *Molecular cell biology,* ed 4, New York, 2000, WH Freeman.
Stryer L: *Biochemistry,* ed 4, New York, 1995, Freeman.
VoetD, Voet JG: *Biochemistry,* ed 2, New York, 1995, Wiley.
Watson JD et al: *Molecular biology of the gene,* ed 4, Menlo Park, Calif, 1987, Benjamin-Cummings.
Weigel LM et al: Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of Staphylococcus aureus, *Science* 302:1569-1571,2003.



Clasificación, estructura y replicación de los virus

Al comienzo los virus fueron descritos como «agentes ñltrables». Su pequeño tamaño les permite pasar por los filtros diseñados para retener a las bacterias. A diferencia de lo que ocurre con la mayor parte de las bacterias, hongos y parásitos, **los virus son unos parásitos intracelulares obligados** y para replicarse dependen de la maquinaria bioquímica de la célula anfitriona. Asimismo, *la replicación de los virus ocurre más por ensamblaje de sus componentes individuales que por fisión binaria* (cuadros 6-1 v 6-2).

El virus más simple está formado por un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) empaquetado dentro de un cascarón protector de proteínas y, en algunos virus, una membrana (figura 6-1). Los virus carecen de la capacidad de producir energía o sustratos, no pueden fabricar sus propias proteínas ni tampoco son capaces de replicar su genoma independientemente de la célula anfitriona. Para utilizar la maquinaria bioquímica de la célula, el virus debe adaptarse a las reglas bioquímicas que la gobiernan.

La mutación y la selección han optimizado la estructura física y la genética de los virus para que puedan infectar al ser humano y otros organismos anfitriones. Para conseguirlo, el virus debe ser capaz de transmitirse en unas condiciones ambientales potencialmente adversas, debe atravesar la piel u otras barreras protectoras del anfitrión, adaptarse a su maquinaria bioquímica para poder replicarse y escapar de los fenómenos de eliminación originados por la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión. El conocimiento de las características estructurales (tamaño y morfología) y genéticas (tipo y estructura del ácido nucleico) de un virus permite entender sus mecanismos de replicación, propagación y patogenia. Los conceptos básicos que se analizan en este capítulo se repiten con mayor detalle al estudiar en capítulos posteriores cada familia de virus.

Orificación

Los virus abarcan desde microorganismos pequeños y de estructura simple (parvovirus y picornavirus) hasta otros grandes y complejos (poxvirus y virus herpes). En ocasiones sus nombres revelan ya sus características, las enfermedades que causan o, incluso, el tejido o el lugar geográfico donde fueron identificados por vez primera. Así, mientras nombres como *picornavirus (pico,* «pequeño»; *rna,* «ácido ribonucleico») o *togavirus (toga,* «manto» en griego, refiriéndose a la envoltura membranosa que rodea al virus) describen la estructura del microorganismo, el nombre *papovavirus* describe los miembros que forman su familia (virus del papiloma, del polioma y vacuolizantes). El nombre *retrovirus (retro,* «reverso») hace referencia a una síntesis de ADN dirigida por el virus a partir de una plantilla de ARN; en cambio, los *poxvirus* se denominan así debido a la enfermedad que produce uno de sus miembros (la viruela, en inglés *smallpox).* Asimismo, los *adenovirus (adenoides)* y los *reovírus* (respiratorio, entérico, orphan [«huérfano» en inglés]) reciben su nombre del lugar del organismo a partir del cual fueron aislados por primera vez. El reovirus se descubrió antes de asociarlo a ninguna enfermedad específica, por lo que se bautizó como «huérfano». El virus de Norwalk se llama así por la localidad de Norwalk, en Ohio; el Coxsackievirus por Coxsackie, Nueva York; y muchos de los togavirus, arenavirus y bunyavirus reciben su nombre de los lugares de África donde fueron aislados por vez primera.

Los virus pueden agruparse por características como la enfermedad que producen (p. ej., hepatitis), los tejidos diana que afectan, los modos de transmisión (p. ej., entéricos, respiratorios) o el vector encargado de su transmisión (arbovirus; virus transmitidos por artrópodos) (cuadro 6-3). *Los métodos de clasificación más coherentes y actuales de los virus son los basados en sus características físicas y bioquímicas, como el tamaño, la morfología (p. ej., presencia o ausencia de una envoltura membranosa), el tipo de*

CUADRO 6-1. Definición y propiedades de los virus

Los virus son agentes filtrables
Los virus son parásitos intracelulares obligados
Los virus no son capaces de producir energía independientemente de una célula anfitrión
Los genomas víricos pueden ser de ARN o de ADN, pero no de ambos
Los virus poseen una morfología de cápside sin envoltura o con envoltura
Los componentes de los virus se ensamblan y no se replican por «división»

CUADRO 6-2. Consecuencias de las propiedades de los virus

Los virus no son seres vivos
Para soportar las condiciones de la naturaleza los virus deben ser infecciosos
Los virus deben ser capaces de utilizar los procesos de las células del anfitrión para producir sus componentes (ARN mensajero vírico, proteínas y copias idénticas del genoma)
Los virus deben codificar cualquier proceso que no les proporcione la célula infectada
Los componentes del virus deben autoensamblarse

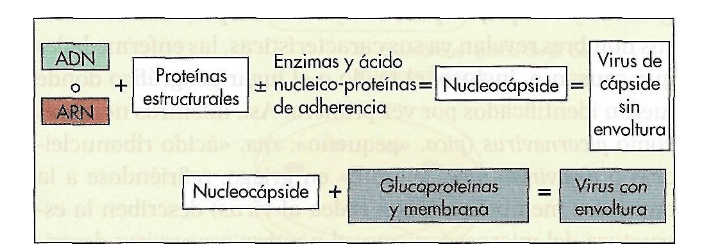


FIGURA 6-1. Componentes del virión básico.

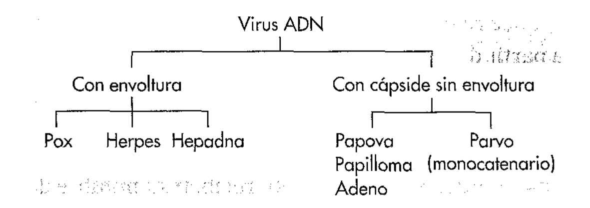


FIGURA 6-2. Los virus ADN y su morfología. Las familias de virus están determinadas por la estructura del genoma y la morfología del virión.

CUADRO 6-3. Formas de clasificación y de denominación de los virus

Estructura; tamaño, morfología y ácido nucleico (p. ej., picornavirus [ARN pequeño], togavirus)
Características bioquímicas: estructura y modo de replicación*
Enfermedades: virus de la encefalitis y virus de la hepatitis, por ejemplo.
Modo de transmisión: los arbovirus son transmitidos por insectos, por ejemplo
Célula anfitrión (rango del anfitrión): animal (ser humano, ratón, pájaro), plantas, bacterias
Tejido u órgano (tropismo): adenovirus y enterovirus, por ejemplo

* Este es el método actual de clasificación taxonómica de los virus.

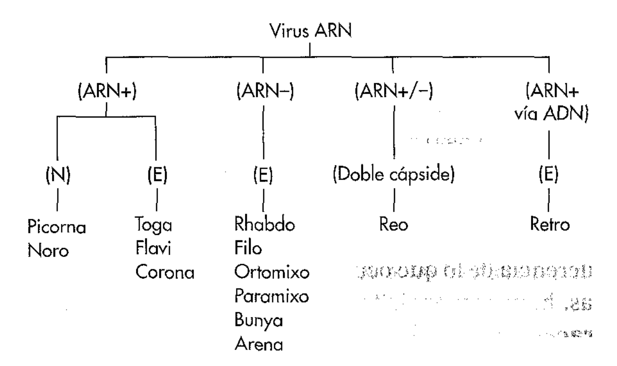


FIGURA 6-3. Los virus ARN, la estructura de su genoma y su morfología. Las familias de virus están determinadas por la estructura del genoma y la morfología del virión.

TABLA 6-1. Familias de virus de ADN y algunos de sus miembros más importantes

Familia	Miembros*
POXVIRIDAE[f]	*Virus de ¡a viruela,* virus de la vaccinia, virus de la viruela de los monos, virus del molusco contagioso
Herpesviridae	*Virus del herpes simple* tipos 1 y 2, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpesvirus humano *6,7 y 8*
Adenoviridae	*Adenovirus*
Hepadnaviridae	*Virus de hepatitis B*
Polyoma viridae	*Virus JC,* Virus BK, SV40
Papilloma viridae	*Virus del papiloma*
Parvoviridae	*Parvovirus B19,* virus asociado a ganglios

* El virus prototipo o más importante de la familia figura en cursiva.
* El tamaño de la letra indica el tamaño relativo del virus.

genoma y el modo de replicación (figuras 6-2 y 6-3). Los virus de ADN asociados a enfermedades humanas se dividen en siete familias (tablas 6-1 y 6-2). Los virus de ARN pueden dividirse en, al menos, 14 familias (tablas 6-3 y 6-4).

Estructura del virión

Las unidades utilizadas en la medición del tamaño del virión son los nanómetros (nm). El tamaño de los virus clínicamente más significativos oscila entre 18 nm (parvovirus) y 300 nm (poxvirus) (figura 6-4). Estos últimos son casi visibles mediante el microscopio óptico, y su tamaño es aproximadamente una cuarta parte del de una célula de *Staphylococcus.* *Los viriones de gran tamaño pueden tener un genoma mayor capaz de codificar más proteínas; asimismo, por regla general, su estructura es más compleja.*

TABLA 6-2. Propiedades de los viriones de los virus ADN humanos

Familia	Genoma*		Virión		
	Masa molecular × 10^6 Daltons	Naturaleza	Forma	Tamaño (nm)	ADN-polimerasa†
Poxviridae	85-140	bc, lineal	De ladrillo, con envoltura	300 × 240 × 100	+‡
Herpesviridae	100-150	bc, lineal	Icosaédrica, con envoltura	Cápside, 100-110 Envoltura, 120-200	+
Adenoviridae	20-25	bc, lineal	Icosaédrica	70-90	+
Hepadnaviridae	1,8	bc, circular§	Esférica, con envoltura	42	+‡‖
Polyoma y papilloma viridae	3-5	bc, circular	Icosaédrica	45-55	—
Parvoviridae	1,5-2	mc, lineal	Icosaédrica	18-26	—

bc, bicatenario; mc, monocatenario.
*El genoma es invariablemente una sola molécula.
† Polimerasa codificada por el virus.
‡ Polimerasa presente en el virión.
§ Aunque la molécula circular es de doble cadena en la mayor parte de su longitud, contiene una región con una sola cadena.
‖ Transcriptasa inversa.

TABLA 6-3. Familias de virus ARN y algunos de sus miembros más importantes

Familia	Miembros*
Paramixoviridae†	Virus parainfluenza, virus Sendai, *virus del sarampión,* virus de la parotiditis, virus sincitial respiratorio
Ortomixoviridae	*Virus de la gripe* tipos A, B y C
Coronaviridae	*Coronavirus,* síndrome respiratorio agudo severo (SRAS)
Arenaviridae	*Virus de la fiebre de Lassa,* complejo de los virus Tacaribe (virus Junín y virus Machupo), virus de la coriomeningitis linfocitaria
Rhabdoviridae	*Virus de la rabia,* virus de la estomatitis vesiculosa
Filoviridae	*Virus Ébola,* virus de Marburgo
Bunyaviridae	*Virus de la encefalitis de California,* virus LaCrosse, virus de la fiebre por mosca de arena, virus de la fiebre hemorrágica, virus de Hanta
Retroviridae	Virus de la leucemia de linfocitos T humana, *virus de la inmunodeficiencia humana,* oncovirus animales
Reoviridae	*Rotavirus,* virus de la fiebre por garrapatas de Colorado
Picornaviridae	Rinovirus, *virus de la poliomielitis,* echovirus, Coxsackievirus, virus de la hepatitis A
Togaviridae	*Virus de la rubéola;* virus de las encefalitis equinas occidental, oriental y venezolana; virus de Ross River; virus Sindbis; virus del bosque Semliki
Flaviviridae	*Virus de la fiebre amarilla,* virus del dengue, virus de la encefalitis de St. Louis, virus del Nilo occidental, virus de la hepatitis C
Noroviridae	*Virus de Norwalk,* calicivirus
Delta	Agente delta

* El virus prototipo o más importante de la familia figura en cursiva.
† El tamaño de la letra indica el tamaño relativo del virus.

El virión (la partícula vírica) contiene un **genoma** de ácido nucleico envuelto en una capa de proteínas **(cápside)** o en una membrana **(envoltura)** (figura 6-5). Asimismo, el virión puede contener ciertas enzimas accesorias o esenciales junto a otras proteínas. La cápside o las proteínas de fijación del ácido nucleico pueden asociarse al genoma y formar una **nucleocápside,** que puede ser la misma del virión o bien estar rodeada de una envoltura.

TABLA 6-4. Propiedades de los viriones de los virus de ARN humanos

Familia	Genoma"		Virión			
	Masa molecular x 10^6 Daltons	Naturaleza	Forma*	Tamaño (nm)	Polimerasa en el virión	Envoltura
Paramixoviridae	5-7	me, -	Esférica	150-300	+	+
Ortomixoviridae	5-7	me, -, seg	Esférica	80-120	+	+
Coronaviridae	6-7	me, +	Esférica	80-130	-	+[f]
Arenaviridae	3-5	me, -, seg	Esférica	50-300	+	+[f]
Rhabdoviridae	4-7	me, -	De proyectil	180 x 75	+	+
Filoviridae	4-7	me, -	Filamentosa	800 x 80	+	+
Bunyaviridae	4-7	me, -	Esférica	90-100	+	+[f]
Retroviridae	2 x (2-3)*	me, +	Esférica	80-110	+[§]	+
Reoviridae	11-15	be, seg	Icosaédrica	60-80	+	-
Picomaviridae	2,5	me, +	Icosaédrica	25-30	-	-
Togaviridae	4-5	me, +	Icosaédrica	60-70	-	+
Flaviviridae	4-7	me, +	Esférica	40-50	-	+
Noroviridae	2,6	me, +	Icosaédrica	35-40	-	-

be, bicatenario; me, monocatenario; seg, segmentado; + o -, polaridad del ácido nucleico monocatenario.
* Algunos virus con envoltura son pleomórflcos (en ocasiones filamentosos).
'Sin proteína matricial.
f-El genoma posee dos moléculas Idénticas de ARN monocatenario.
[§]Transcriptasa inversa.

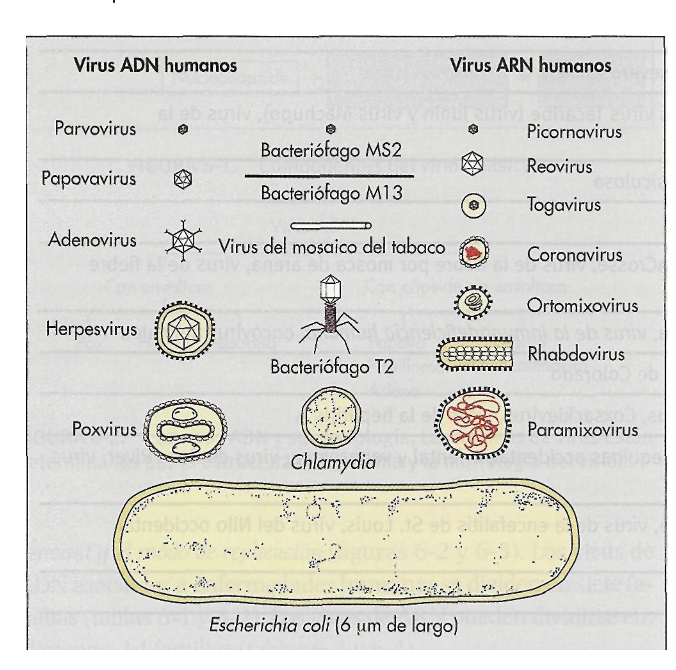


FIGURA 6-4. Tamaños relativos de virus y bacterias. (Por cortesía de Upjohn Company, Kalamazoo, MIch.)

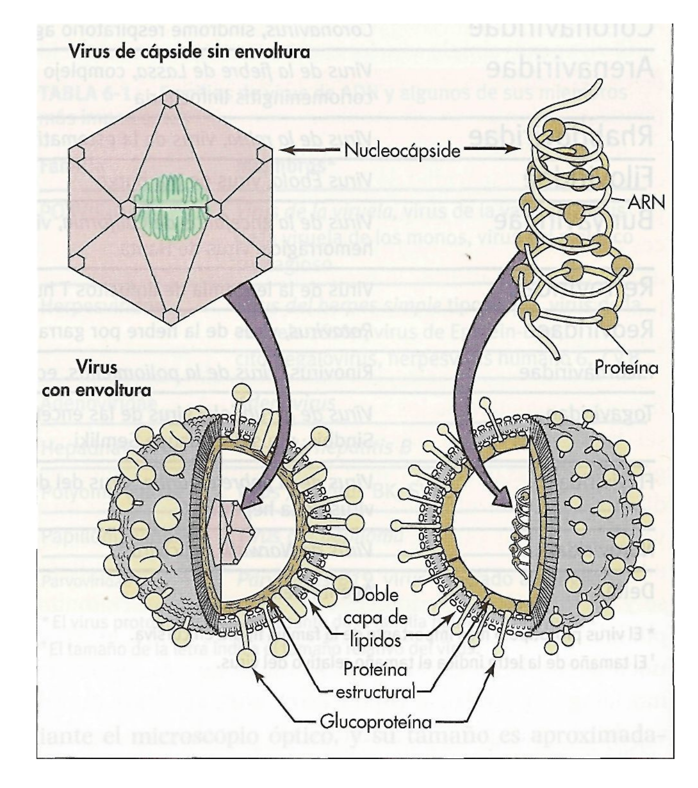


FIGURA 6-5. Las estructuras de un virus de cápside sin envoltura *(arriba a la izquierda)* y de virus con envoltura y una nucleocápside icosaédrica *(izquierda)* o una ribonucleocápside helicoidal *(derecha)*. La ribonucleocápside helicoidal está formada por las proteínas víricas asociadas a un genoma ARN.

El genoma del virus está formado por ARN o ADN. *El ADNpuede ser monocatenario o bkatenario, lineal o circular. El ARN puede ser de sentido positivo (+) (como el ARN mensajero [ARNm]) o de sentido negativo (-) (análogo al negativo de una fotografía), bicatenario (+/-) o de doble sentido (conteniendo regiones de ARN' + y-unidas por sus extremos).* Asimismo, el genoma de ARN puede estar *segmentado* en fragmentos (cada uno de las cuales codifica un gen específico). Lo mismo que existen muchos tipos diferentes de dispositivos de memoria informáticos, todas estas formas de ácido nucleico son capaces de mantener y transmitir la información genética del virus. De igual modo, cuanto mayor sea el tamaño del genoma, mayor será el número de genes que contendrá y mayores serán las dimensiones de la cápside o la envoltura necesaria para albergar el genoma.

La capa más externa del virión es la **cápside** o **envoltura.** Estas estructuras constituyen el vehículo de almacenamiento, protección y transporte durante la transmisión del virus de un organismo anfitrión a otro, así como de su propagación a las células diana de estos. Las estructuras superficiales de la cápside y la envoltura median la interacción del virus con la célula diana. La eliminación o rotura de esta capa externa provoca la inactivación del virus. Los anticuerpos producidos contra los componentes de estas estructuras impiden la infección por el virus.

La **cápside** es una estructura rígida capaz de soportar unas condiciones ambientales adversas. Los virus con cápsides desnudas habitualmente son resistentes a la desecación, los ácidos y los detergentes (incluidos los ácidos y la bilis del tubo digestivo). Muchos de estos virus se transmiten por vía feco-oral y pueden transmitirse incluso a través de las aguas residuales.

La **envoltura** es una membrana formada por lípidos, proteínas y glucoproteínas. La estructura membranosa de la envoltura tan sólo puede mantenerse en las soluciones acuosas. En cambio, la envoltura se rompe con facilidad en condiciones de sequedad o acidez y al experimentar la acción de detergentes y disolventes (p. ej., éter), lo que ocasiona la inactivación del virus. Como resultado de lo anterior, los virus con envoltura deben permanecer en condiciones húmedas y, por regla general, se transmiten a través de líquidos, gotitas respiratorias, sangre y tejidos. La mayor parte de los virus con envoltura no pueden sobrevivir en las duras condiciones del tubo digestivo. En los cuadros 6-4 y 6-5 se resume la influencia de la estructura del virión en las propiedades de los virus.

CUADRO 6-4. Estructura del virus: cápside sin en

Componente
Proteína

Propiedades
Es estable ante los siguientes factores ambientales:
- Temperatura
- Ácido
- Proteasas
- Detergentes
- Desecación

Es liberada de la célula por lisis

Consecuencias
Puede propagarse fácilmente (fómites, contacto mano-mano, polvo, gotitas de pequeño tamaño)
Puede secarse y conservar la infectividad
Puede sobrevivir en las condiciones adversas del intestino
Puede ser resistente a los detergentes y a las aguas residuales mal procesadas
Los anticuerpos pueden ser suficientes para proporcionar ¡nmunoprotección al anfitrión

CUADRO 6-5. Estructura del virus con envoltura

Componentes
- Membrana
- Lípidos
- Proteínas
- Glucoproteínas

Propiedades
Es lábil (se altera) ante los siguientes factores ambientales:
- Ácido
- Detergentes
- Desecación
- Calor

Modifica la membrana celular durante la replicación
Es liberada por gemación y lisis celular

Consecuencias
Debe permanecer en un ambiente húmedo
No puede sobrevivir en el tubo digestivo
Se propaga mediante gotitas de tamaño grande, secreciones, trasplantes de órganos y transfusiones de sangre
No necesita destruir a la célula para propagarse
Para una protección y control adecuados pueden necesitarse anticuerpos y una respuesta inmunitaria de tipo celular
Provoca que la hipersensibilidad y la inflamación ocasionen inmunopatogenicidad

VIRUS CON CÁPSIDE

La cápside vírica experimenta un proceso de ensamblaje a partir de proteínas individuales que van formando progresivamente unas unidades de mayor tamaño. Todos los componentes de la cápside poseen unas características químicas que les permiten acoplarse entre sí y ensamblarse hasta constituir una unidad más grande. Las proteínas estructurales individuales se asocian en **subunidades,** las cuales se unen para dar lugar a **protómeros, capsómeros** (diferenciables mediante el microscopio electrónico) y, finalmente, una **procápside** o **cápside** ya identificable (figura 6-6). La procápside ha de someterse a un procesamiento posterior para transformarse en la cápside transmisible final. En algunos virus, la cápside se forma alrededor del genoma; en cambio, en otros virus la cápside se forma a modo de un cascarón vacío (procápside) que debe ser rellenado luego por el genoma.

Las estructuras víricas más simples que se ensamblan de forma gradual son simétricas y pueden ser **helicoidales** e **icosaédricas.** Mientras que las estructuras helicoidales adoptan as-

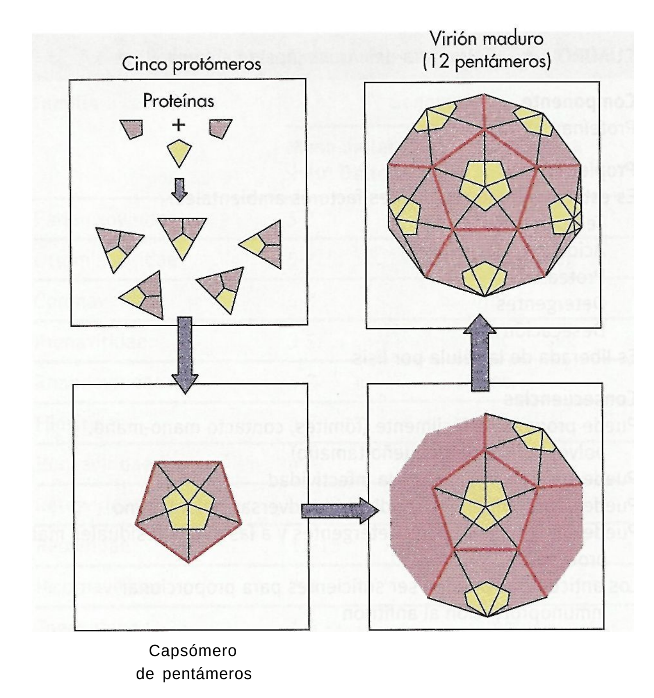


FIGURA 6-6. Ensamblaje de la cápside ¡cosaédrica de un picornavirus. Las proteínas individuales se asocian formando unas subunidades que, a su vez, se asocian formando protómeros, capsómeros y una procápside vacía. La inclusión del genoma ARN (+) desencadena su conversión hasta la forma final de la cápside.

pecto de bastoncillos, las estructuras icosaédricas se asemejan mucho a una esfera formada por el ensamblaje de subunidades simétricas (figura 6-7). Las cápsides no simétricas son formas complejas y se asocian a ciertos virus bacterianos (fagos).

El ejemplo clásico de un virus de simetría helicoidal es el virus del mosaico del tabaco. Sus capsómeros se autoensamblan en el genoma de ARN formando unos bastones que se extienden en toda su longitud. Los capsómeros recubren y protegen el ARN. En el interior de la envoltura de la mayor parte de los virus de ARN de cadena negativa se observa la presencia de nucleocápsides helicoidales (véase figura 59-1).

Las **formas icosaédricas** simples se dan en virus simples y de pequeño tamaño, como los picornavirus y los parvovirus. El icosaedro está formado por 12 capsómeros, cada uno de los cuales presenta simetría quíntuple **(pentámero** o **pentona).** En los picornavirus, cada pentámero se compone de cinco protómeros; a su vez, cada protómero consta de tres subunidades constituidas por cuatro proteínas separadas (véase figura 6-6). Mediante la cristalografía de rayos X y el análisis de imágenes de microscopía crioelectrónica ha podido definirse la estructura de la cápside del picornavirus hasta el nivel molecular. Estos estudios han demostrado la existencia de una hendidura a modo de cañón, que actúa como «el lugar de unión» para el receptor existente en la superficie de la célula diana (véase figura 5 7-2).

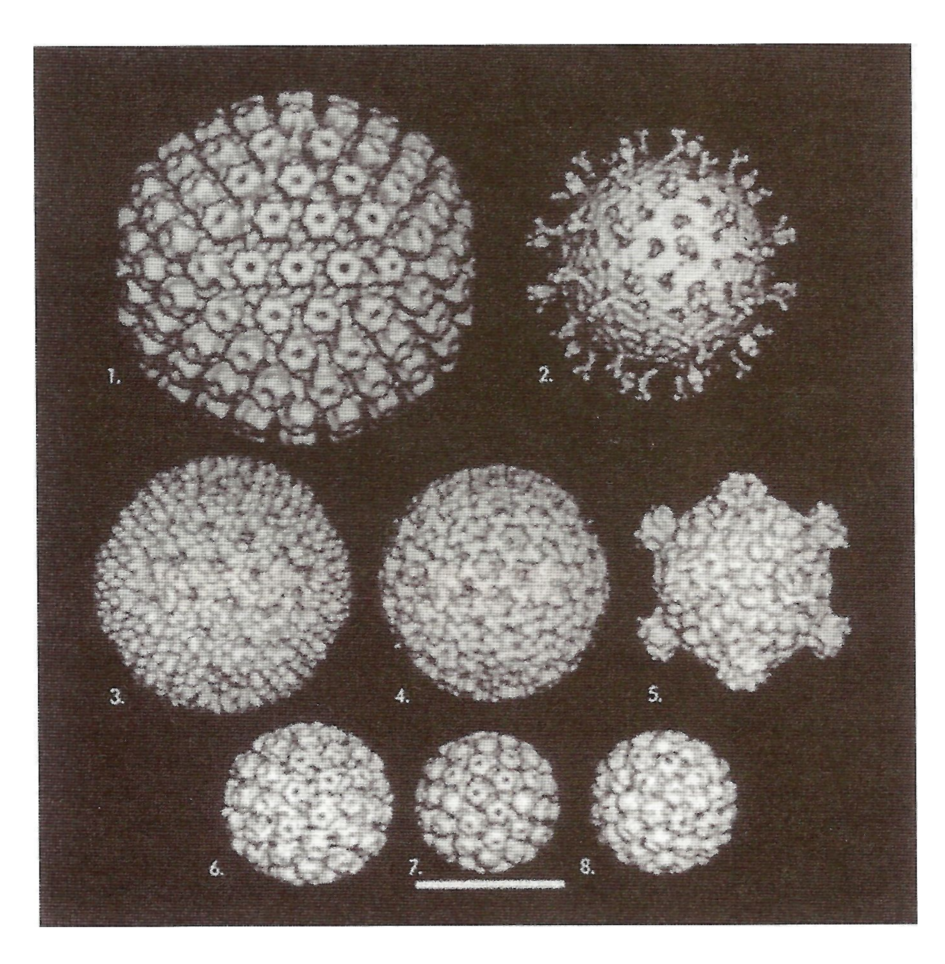


FIGURA 6-7. Microfotografías por microscopía crioelectrónica y reconstrucciones tridimensionales por ordenador de las imágenes de varias cápsides icosaédricas. Estas imágenes muestran la simetría de las cápsides y de los capsómeros individuales. Durante el ensamblaje, el genoma puede llenar la cápside a través de los agujeros existentes en los capsómeros del virus del herpes y el papovavirus. 1, nucleocápside del virus del herpes equino; 2, rotavirus de los simios; 3, virión del reovirus tipo 1 (Lang); 4, partícula subvírica intermedia (reovirus); 5, partícula de la región central o *core* (zona más interna de la cápside) (reovirus); 6, papilomavirus humano tipo 19; 7, poliomavirus del ratón; 8, virus de coliflor tipo mosaico. Barra: 50 nm. (Por cortesía del Dr. Tim Baker, *Purdue University,* West Lafayette, IN.)

Los viriones de cápside grande se construyen insertando unos capsómeros estructuralmente distintos entre las pentonas de los vértices. Estos capsómeros presentan seis unidades adyacentes **(hexonas)** que amplían el icosaedro, se denominan **icosahédrico,** y cuyo tamaño está determinado por el número de hexonas insertadas a lo largo de los bordes y los planos existentes entre las pentonas. *Una pelota de fútbol es una icosadeltahedrona.* Por ejemplo, la nucleocápside del virus herpes posee 12 pentonas y 150 hexonas. Asimismo, la nucleocápside del virus herpes se rodea de una envoltura. La cápside del adenovirus está formada por 252 capsómeros y posee 12 pentonas y 240 hexonas. A cada pentona del adenovirus se une una fibra larga que actúa como **proteína de adherencia vírica (VAP,** ***viral attachment protein)*** para unirse a las células diana y que contiene el antígeno específico de tipo (véase figura 53-1). Los reovirus poseen una doble cápside icosaédrica con proteínas fibríformes parcialmente extendidas a partir de cada vértice. Mientras que la cápside más externa protege al virus y favorece su proceso de captación a través del tubo digestivo y por las células diana, la cápside más interna contiene enzimas para la síntesis de ARN (véanse figuras 6-7 y 62-2).

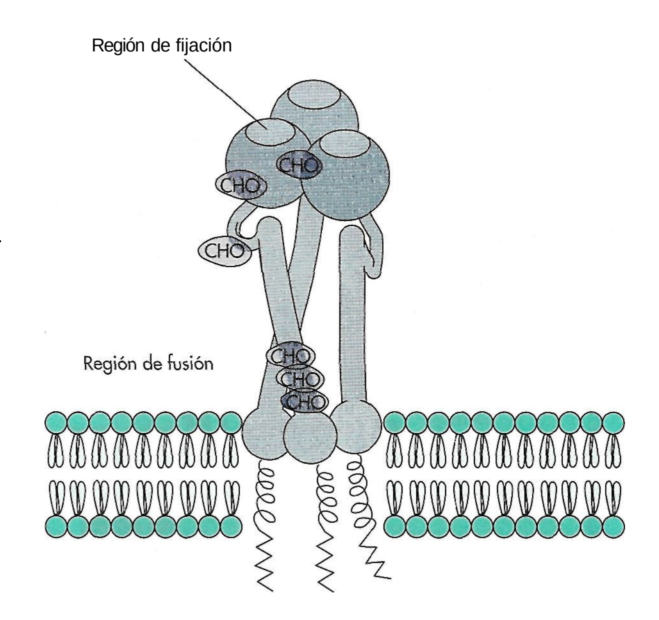


FIGURA 6-8. Esquema del trímero de glucoproteína-hemaglutinina del virus de la gripe A (un ejemplo de proteína espicular). La región para la unión al receptor celular se encuentra expuesta en la superficie de la proteína espicular. En condiciones de leve acidosis, la hemaglutinina cambia de conformación para exponer una secuencia hidrófoba en la denominada «región de fusión». CHO, sitios de fijación de hidratos de carbono con terminación *N.* (Tomado de Schlesinger MJ, Schlesinger S: Domains of virus glycoproteins,/4dv *Virus* Res 1987;33:1-44,1987.)

VIRUS CON ENVOLTURA

La envoltura del virión está formada por lípidos, proteínas y glucoproteínas (véanse figura 6-5 y cuadro 6-5). Posee una estructura membranosa similar a las membranas celulares. Aunque la envoltura se obtiene a partir de las membranas celulares, esta estructura vírica raras vez contiene proteínas celulares. La mayor parte de los virus con envoltura tienen forma redondeada o son pleomórficos (para una enumeración completa de los virus con envoltura, véanse figuras 6-2 y 6-3). Dos excepciones son los poxvirus (los cuales poseen una estructura interna compleja y una estructura externa a modo de ladrillo) y los rhabdovirus, los cuales tienen forma de proyectil.

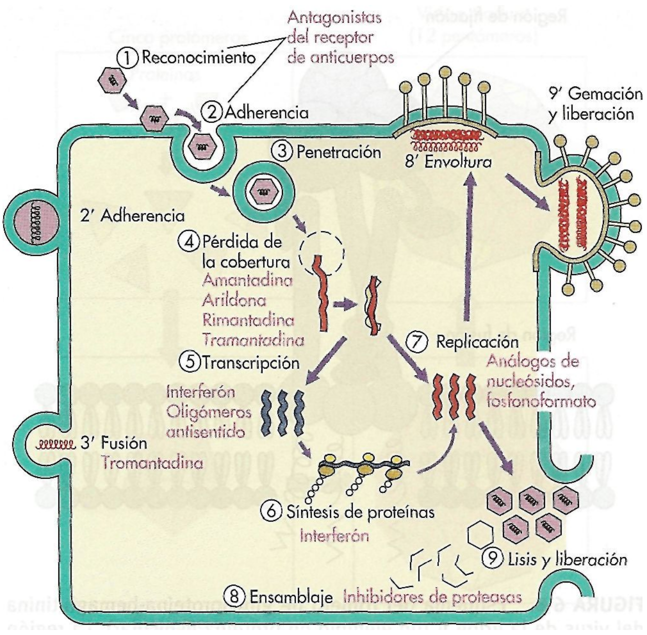
La mayor parte de las glucoproteínas víricas poseen un hidrato de carbono unido a la asparagina (por un grupo N) y se extienden a través de la envoltura hasta aflorar en la superficie del virión. Estas estructuras presentan forma de espícula en un gran número de virus (figura 6-8). La mayoría de las glucoproteínas actúan como **proteínas de ñjación del virus (VAP)** y son capaces de fijarse a las estructuras presentes en las células diana. Las proteínas de fijación del virus que también se unen a los hematíes reciben el nombre de ***hemaglutininas (HA).*** Algunas glucoproteínas tienen otras funciones, como la neuraminidasa de los ortomixovirus (virus de la gripe o *influenza)* y los receptores Fe y C3b asociados a las glucoproteínas del virus del herpes simple o las glucoproteínas de los paramixovirus. Asimismo, las glucoproteínas actúan como antígenos destacados para la inmunidad de tipo protector.

La envoltura de los togavirus rodea una nucleocápside icosaédrica que contiene un genoma de ARN de cadena positiva. La envoltura se compone de unas espículas formadas por dos o tres subunidades glicoproteicas ancladas a la cápside icosaédrica del virión. Ello hace que la envoltura se adhiera firmemente y se adapte (al contraerse y envolver) a una estructura icosaédrica identificable mediante el microscopio crioelectrónico.

Todos los virus de ARN de cadena negativa presentan envoltura. Los componentes de la polimerasa dependiente de ARN de ARN se asocian al genoma de ARN (-) de los ortomixovirus, paramixovirus y rhabdovirus, formando unas nucleocápsides helicoidales (véase figura 6-5). Estas enzimas son necesarias para el inicio de la replicación del virus, y su asociación al genoma garantiza su entrada al interior de la célula. Unas proteínas de matriz que tapizan la cara interna de la envoltura facilitan el ensamblaje de la ribonucleocápside en el interior del virión. El virus de la gripe A (ortomixovirus) es un ejemplo de un virus de ARN (-) con genoma segmentado. Su envoltura está recubierta de proteínas de matriz y contiene dos glucoproteínas: hemaglutinina, la cual actúa como la proteína de fijación del virus, y neuraminidasa (NA) (véase figura 60-1). Por el contrario, los bunyavirus carecen de proteínas de matriz.

La envoltura del virus herpes es una estructura en forma de saco que encierra la nucleocápside icosaédrica (véase figura 54-1). Según el tipo específico de virus herpes, la envoltura puede contener hasta 11 glucoproteínas. El espacio intersticial existente entre la nucleocápside y la envoltura se denomina *tegumento,* y contiene enzimas, otras proteínas e incluso ARNm, que facilitan la infección vírica.

Los poxvirus son virus con envoltura que presentan unas formas grandes, complejas y en forma de ladrillo (véase figura 55-1).. La envoltura encierra una estructura nucleoide



Otros objetivos importantes:
Biosíntesis de nucieótidos y mutación: ribavirina
Timidina-cinasa (activación de fármacos): aciciovir, penciciovir
NeuramInidasa: zanamivir, oseltamivir

FIGURA 6-9. Esquema general de la replicación vírica. Los virus con envoltura presentan medios alternativos de ensamblaje de entrada (3) y de salida de la célula (8' y 9'). Los pasos del proceso de replicación vírica que son susceptibles a la acción de los fármacos antivíricos se muestran en color magenta.

CUADRO 6-6. Pasos de la replicación de los virus

1. Reconocimiento de la célula diana
2. Unión
3. Penetración
4. Pérdida de la envoltura
5. Síntesis macromolecular
   a. Síntesis de ARN mensajero precoz (ARNm) y proteínas no estructurales: genes para enzimas y proteínas de unión del ácido nucleico
   b. Replicación del genoma
   c. Síntesis de ARNm tardía y proteínas estructurales
   d. Modificación postraducción de la proteína
6. Ensamblaje del virus
7. Gemación de los virus con envoltura
8. Liberación del virus

en forma de mancuerna que contiene ADN; asimismo, presenta cuerpos laterales, fibrillas y numerosas enzimas y proteínas, entre ellas las enzimas y los factores de transcripción necesarios para la síntesis de ARNm,

Replicación de los virus

Los principales pasos de la replicación de los virus son los mismos para todos ellos (figura 6-9 y cuadro 6-6). La célula actúa como una fábrica, proporcionando los sustratos, la

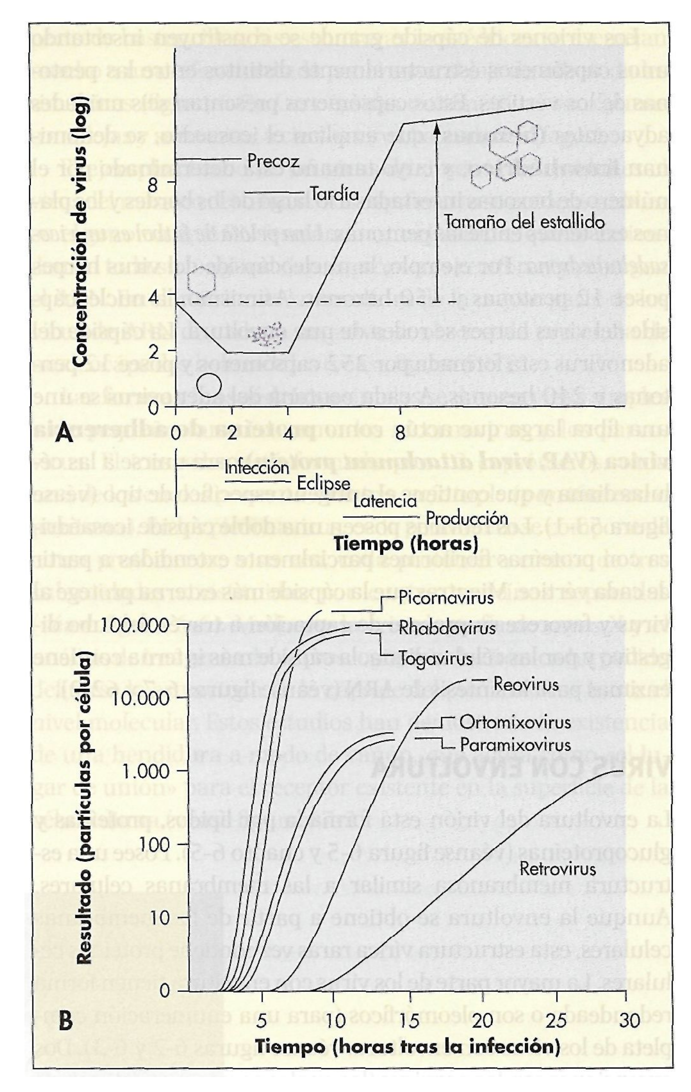


FIGURA 6-10. **A.** Curva de ciclo infeccioso único de un virus liberado por lIsis celular. Los diferentes estadios están definidos por la presencia o la ausencia de unos componentes víricos visibles (período de eclipse), por la presencia del virus infeccioso en los medios de cultivo (período de latencia) o por la síntesis de macromoléculas (fases precoz/tardía). B. Curva de crecimiento y tamaño de estallido *(burst size)* de los virus más característicos. (A Tomado de Davis BD y cois.: *Microbiology,* ed 4, Philadelphia, 1990, JB Lippincott. B. Tomado de White DO, Fenner F: *Medical virology,* ed 3, New York, 1986, Academic Press.)

energía y la maquinaria necesarias para la síntesis de las proteínas víricas y la replicación del genoma. Los procesos que no lleva a cabo la célula han de estar codificados por el genoma del virus. El modo como cada virus realiza estos pasos y supera las limitaciones bioquímicas de la célula depende de la estructura del genoma y del virión (si presenta envoltura o bien una cápside desnuda). Todos estos aspectos se ilustran en los ejemplos de las figuras 6-12 a 6-14.

El ciclo de replicación vírica se puede dividir en varias fases. Durante la **fase precoz** de la infección, el virus debe reconocer una célula diana apropiada, unirse a ella, atravesar la membrana plasmática, ser captado por la célula, liberar su genoma (eliminación de la cubierta) en el citoplasma y, si es

preciso, introducirlo en el núcleo. La **fase tardía** comienza con el inicio de la replicación del genoma y la síntesis de macromoléculas víricas, prosiguiendo con el ensamblaje y la liberación del virus. La desaparición de la cubierta del genoma (cápside o envoltura) que ocurre durante la fase precoz, hace que el virus pierda su carácter infeccioso y deje de ser una estructura identificable, con lo que se entra en el llamado período de eclipse. Al igual que en un eclipse solar, el **período de eclipse** termina con la aparición de nuevos viriones tras el ensamblaje del virus. El **período de latericia,** durante el cual no se detecta la presencia de un virus infeccioso en el espacio extracelular, incluye el período de eclipse y finaliza con la liberación de los nuevos virus (figura 6-10). Aunque cada célula infectada puede producir hasta 100.000 partículas, tan sólo un 1 a 10% de ellas llegará a ser infecciosa. Las partículas no infecciosas **(partículas defectuosas)** aparecen debido a mutaciones y errores en los procesos de síntesis y ensamblaje del virión. El rendimiento de virus infecciosos por célula **(tamaño de estallido o *burst size*),** así como el tiempo necesario para que ocurra un ciclo de replicación del virus, dependen de las propiedades tanto de este como de la célula diana.

TABLA 6-5. Ejemplos de proteínas de adherenciai víricas

Familia de virus	Virus	VAP
Picornaviridae	Rinovirus	Complejo VP1-VP2-VP3
Adenoviridae	Adenovirus	Proteína fibrosa
Reoviridae	Reovirus Rotavirus	a-1 VP7
Togaviridae	Virus del bosque Semliki	Complejo E1-E2-E3 gp
Rhabdoviridae	Virus de la rabia	Proteína G gp
Ortomixoviridae	Virus de lagripe A	HAgp
Paramixoviridae	Virus del sarampión	HAgp
Herpesviridae	Virus de Epstein-Barr	gp350 y gp220
Retroviridae	Virus de la leucemia murina Virus de la inmunodeficiencia humana	gp70 gp!20

gp, glucoproteína; VAP, proteína de adherencia al virus.

RECONOCIMIENTO Y UNIÓN A LA CÉLULA DIANA

Lo que en principio determina cuáles son las células que van a ser infectadas por un virus es la unión de las **proteínas de fijación del virus (VAP)** o de las estructuras localizadas en la superficie de la cápside del virión (tabla 6-5) a los **receptores de la célula** (tabla 6-6). *Los receptores para el virus localizados sobre la célulapueden ser proteínas, hidratos de carbono, glucoproteínas o glucolípidos*. Los virus que se unen a receptores expresados sobre unos tipos específicos de células pueden estar limitados a ciertas especies **(rango de anfitriones** o **fiosí *range)*** (p. ej., ser humano, ratón) o bien algunos tipos concretos de células. La célula diana susceptible es la que define el **tropismo tisular** (p. ej., tropismo neurotrópico o linfotrópico). El virus de Epstein-Barr, un virus herpes, posee un tropismo y un rango de anfitriones muy limitados puesto que tan sólo se une al receptor C3d (CR2) expresado en los linfocitos B humanos. En cambio, el parvovirus B19 se une a un «receptor» en forma de globo (antígeno P del grupo sanguíneo) que se expresa en las células precursoras de los hematíes.

La estructura de unión vírica de un virus con cápside puede formar parte de la misma o bien ser una proteína que sale de ella. Un «cañón» localizado sobre la superficie de los picornavirus, como el rinovirus 14, actúa a modo de «ojo de cerradura» para la inserción de una parte de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) de la superficie celular. Las fibras del adenovirus y las proteínas a-1 de los reovirus situadas en los vértices de la cápside interaccionan con los receptores que se expresan en la superficie de células diana específicas.

TABLA 6-6. Ejemplos de receptores víricos

Virus	Célula diana	Receptor*
Virus de Epstein-Barr	Linfocito B	Receptor CR2 del complemento C3 (CD21)
Virus de la inmunodeficiencia humana	Linfocito T facilitador (cooperador)	Molécula CD4 y correceptor quimiocina
Rinovirus	Células epiteliales	ICAM-1 (proteína de superfamilia de inmunoglobulinas)
Virus de la poliomielitis	Células epiteliales	Proteína de superfamilia de inmunoglobulinas
Virus del herpes simple	Numerosas células	Proteína de superfamilia de inmunoglobulinas
Virus de la rabia	Neurona	Receptor de acetilcolina
Virus de la gripe A	Células epiteliales	Ácido siálico
Parvovirus B19	Células precursoras de la serie eritroide	Antígeno P de los hematíes (globoside)

* También pueden existir otros receptores para estos virus.
ICAM-1, proteína de superfamilia de inmunoglobulinas.

Las VAP son glucoproteínas específicas de los virus con envoltura. La hemaglutinina del virus de la gripe A se une al ácido siálico expresado en muchos tipos celulares y posee tropismo para diversos tejidos, así como un amplio rango de posibles organismos anfitriones. De manera similar, los togavirus a y los flavivirus se unen a los receptores expresados en las células de numerosas especies animales, como especies de artrópodos, reptiles, anfibios, aves y mamíferos. Ello les permite infectar tanto a dichos animales como a mosquitos y otros insectos y propagarse a través de ellos.

PENETRACIÓN

Muchas de las interacciones que tienen lugar entre las proteínas de fijación del virus (VAP) y los receptores celulares se inician con la «internalización» del virus hacia el interior de la célula. El mecanismo de internalización depende de la estructura del virión y el tipo de célula. La mayor parte de los virus sin envoltura entran en la célula por una endocitosis mediada por receptores o bien por viropexia. La **endocitosis** es un proceso normal que utiliza la célula para la captación de moléculas unidas a receptores, como hormonas, lipoproteínas de baja densidad y transferrina. Los picornavirus y los papovavirus pueden entrar en la célula por **viropexia.** A veces tras la unión del virus a las células se exponen unas estructuras hidrófobas de las proteínas de la cápside que facilitan el deslizamiento del virus o el genoma vírico a través de la membrana (penetración directa).

Los virus con envoltura fusionan sus membranas a las membranas celulares para transferir así la nucleocápside o el genoma directamente al interior del citoplasma. El pH óptimo de la fusión determina si la penetración ocurre en la superficie celular a un pH neutro o si el virus debe ser internalizado por endocitosis (en cuyo caso la fusión se produce en el interior de un endosoma a un pH ácido). La actividad de fusión puede proporcionarla la proteína de fijación del virus (VAP) u otra proteína. La hemaglutinina del virus de la gripe A (veáse figura 6-8) se une a los receptores de ácido siálico presentes en la célula diana. En las condiciones ligeramente acidas del endosoma, la hemaglutinina experimenta un espectacular cambio de conformación con el propósito de exponer unas porciones hidrófobas capaces de facilitar la fusión de la membrana. Asimismo, los paramixovirus poseen una proteína de fusión (activa a un pH neutro) para facilitar la fusión del virus a la célula. Igualmente, los paramixovirus pueden favorecer la fusión de una célula a otra formando así células gigantes multinucleadas **(sincitios).** Algunos virus herpes y retrovirus se fusionan con las células en un pH neutro e inducen la aparición de sincitios tras la replicación.

PÉRDIDA DE LA COBERTURA

Una vez internalizada, la nucleocápside debe llegar al lugar de replicación del interior de la célula y eliminar la cápside o la envoltura. Con excepción de los poxvirus, el genoma de los virus de ADN debe introducirse en el núcleo; en cambio, la mayor parte de los virus de ARN permanece en el citoplasma. El proceso de pérdida de la cobertura puede iniciarse por unión con el receptor o verse facilitada por el ambiente ácido o las proteasas presentes en el endosoma o lisosoma. Para permitir el proceso de la pérdida de la cobertura, las cápsides de los picornavirus se debilitan como consecuencia de la liberación de la proteína de la cápside VP4. Las moléculas de VP4 se liberan mediante la inserción del receptor en un sitio de unión especial de la cápside que tiene forma de «cañón con ojo de cerradura». Los virus con envoltura la pierden al fusionarse a las membranas celulares. La fusión de la envoltura del virus herpes a la membrana plasmática provoca la liberación de su nucleocápside, que a continuación se «acopla» a la membrana nuclear para enviar directamente su genoma de ADN al lugar donde se produce la replicación. La liberación de la nucleocápside del virus de la gripe a partir de su matriz y envoltura se ve facilitada por el paso de los protones existentes en el interior del endosoma a través del poro iónico formado por la proteína de matriz M2 con el propósito de acidificar el ambiente.

Los reovirus y los poxvirus pierden tan sólo parcialmente su cobertura durante su entrada en la célula anfitriona. De este modo, aunque se elimina la zona más externa de la cápside del reovirus, el genoma permanece en una zona más interna que contiene las polimerasas necesarias para síntesis de ARN. Durante la fase inicial del proceso de pérdida de la cobertura, los poxvirus exponen una partícula subvírica en el citoplasma, lo que permite que las enzimas del virión puedan sintetizar el ARNm. A continuación, se sintetiza una enzima sin cobertura que provoca la liberación en el citoplasma del núcleo vírico *(core)* que contiene ADN.

SÍNTESIS DE MACRQMOLÉCULAS

Una vez en el interior de la célula, el genoma debe dirigir la síntesis de ARNm y las proteínas y producir copias idénticas de sí mismo. *Por tanto, los pasos que podrían estar dotados de una mayor importancia en la multiplicación de los virus son los procesos de transcripción, traducción y replicación del genoma.* El genoma carece de utilidad a menos que pueda transcribirse en unos ARNm funcionales capaces de fijarse a los ribosomas y experimentar un proceso de traducción en proteínas. El modo con que cada virus consigue realizar estos pasos depende de la estructura del genoma (figura 6-11) y del sitio donde tiene lugar la replicación.

La maquinaria celular necesaria para la transcripción y el procesamiento de ARNm se encuentra en el núcleo. *Para la producción de ARNm, la mayor parte de los virus de ADN utiliza la polimerasa de ARN* II *dependiente de ADN, así como otras enzimas.* Por ejemplo, los ARNm eucariotas adquieren una cola poliadenilada en posición 3' (poli A) y una «cabeza» metilada en posición 5' (para unión al ribosoma) y son procesados para eliminar los intrones antes de ser exportados al citoplasma. En consecuencia, los virus que se replican en el

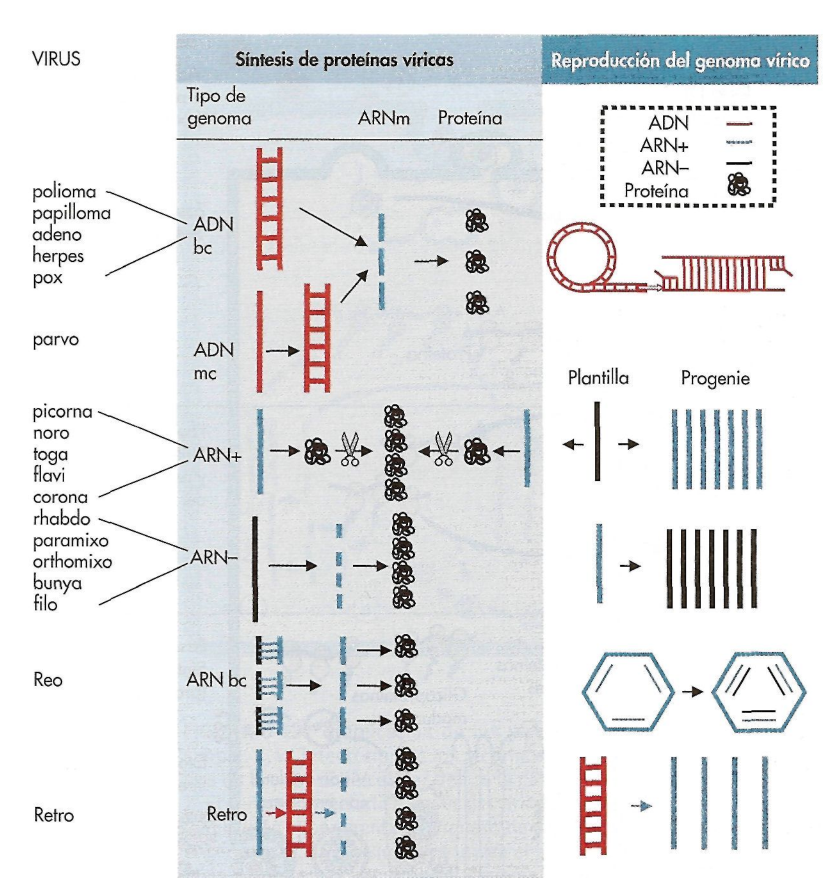


FIGURA 6-11. Pasos de la síntesis de macromoléculas en los virus. El mecanismo de la síntesis de las proteínas y el ARNm, así como la replicación del virus, están determinados por la estructura del genoma. 1. El ADN bicatenario (ADN be) utiliza la maquinaria del anfitrión localizada en el núcleo (a excepción de los poxvirus) para producir el ARNm, que es traducido (por los ribosomas de la célula anfitrión) en proteínas. La replicación del ADN vírico se realiza de un modo conservador (por enroscamiento circular y también por otros medios). 2. El ADN monocatenario (ADN me) se convierte en ADN be y se replica del mismo modo que este último. 3. El ARN+ se asemeja al ARNm en que se fija a los ribosomas para producir una poliproteína que posteriormente es escindida en proteínas individuales. Una de las proteínas víricas es una ARN-polimerasa que produce una plantilla de ARN (-) y, a continuación, una mayor cantidad de genomas ARN+ y ARNm. 4. El ARN- es transcrito en los ARNm y en una plantilla de ARN+ por una ARN-polimerasa contenida en el virión. La plantilla de ARN (+) se utiliza para producir la progenie del genoma ARN (-). 5. El ARN be actúa como el ARN-. Las cadenas (-) son transcritas en los ARNm mediante la acción de una ARN-polimerasa contenida en la cápside. Posteriormente los ARN+ adquieren cápside y los ARN- se producen en el interior de la cápside. 6. Los retrovirus son ARN+ que se convierten en ADN (copia del ADN o ADNc) mediante la acción de una transcriptasa inversa presente en el interior del virión. La ADNc se integra en el interior del cromosoma del anfitrión, y este se encarga de producir los ARNm, las proteínas y las copias completas del genoma de ARN.

citoplasma deben codificar estas funciones o disponer de una alternativa. Aunque los poxvirus son virus de ADN, su replicación se produce en el citoplasma, por lo que han de ser capaces de codificar las enzimas necesarias para llevar a cabo todas estas funciones. *La mayor parte de los virus de ARN se replican y producen ARNm en el citoplasma,* salvo los ortomixovirus y los retrovirus. *Los virus de ARN deben codificar las enzimas necesarias para la transcripción y la replicación, puesto que la célula no cuenta con mecanismos de replicación de ARN.* Los ARNm de los virus de ARN pueden o no adquirir una cola tipo poli A o una «cabeza» 5'.

El genoma desnudo de los virus de ADN (a excepción de los poxvirus), así como el de los virus de ARN de sentido positivo (excepto los retrovirus) a veces recibe el nombre de **ácidos nucleicos infecciosos,** ya que son suficientes para iniciar el proceso de replicación al ser inyectados en el interior de una célula. Estos genomas pueden interactuar directamente con la maquinaria del anfitrión para facilitar la síntesis de ARNm, proteínas o de ambos.

En general, primero se transcribe el ARNm destinado a las proteínas no estructurales (figura 6-12). Los **productos genéticos precoces** (proteínas no estructurales) son, a menudo, proteínas de unión al ADN y enzimas como las polimerasas codificadas por virus. Estas proteínas son catalíticas y tan sólo se precisa de un reducido número de ellas. *Normalmente, la replicación del genoma inicia la transición a la transcripción de los productos genéticos tardíos.* En cambio, los **productos víricos tardíos** codifican las proteínas estructurales. Aunque se requieren muchas copias de estas proteínas para envolver al virus, habitualmente no son necesarias antes de la fase de replicación del genoma. Los genomas recién replicados proporcionan también nuevas plantillas para la síntesis adicional posterior de ARNm genético. Asimismo, distintos virus de ADN y de ARN controlan de diferentes formas el tiempo y la intensidad de la síntesis de proteínas y genes de los virus.

VIRUS DE ADN

La replicación del genoma de ADN precisa de una polimerasa de ADN dependiente de ADN, otras enzimas y trifosfatos desoxirribonucleicos, en especial de timidina (cuadro 6-7). La transcripción del genoma del virus de ADN (a excepción de los poxvirus) tiene lugar en el núcleo, donde se utilizan las desoxirribonucleasas, polimerasas y otras enzimas de la célula anfitriona para la síntesis de ARNm vírico. La transcripción génica se regula por la interacción existente entre proteínas específicas de unión del ADN al promotor y los elementos facilitadores presentes en el genoma vírico. El promotor y los elementos facilitadores del virus poseen unas secuencias semejantes a las que se encuentran en la célula anfitriona, lo que permite la unión a la célula de los factores de activación de la transcripción y de la polimerasa de ARN dependiente de ADN. Las

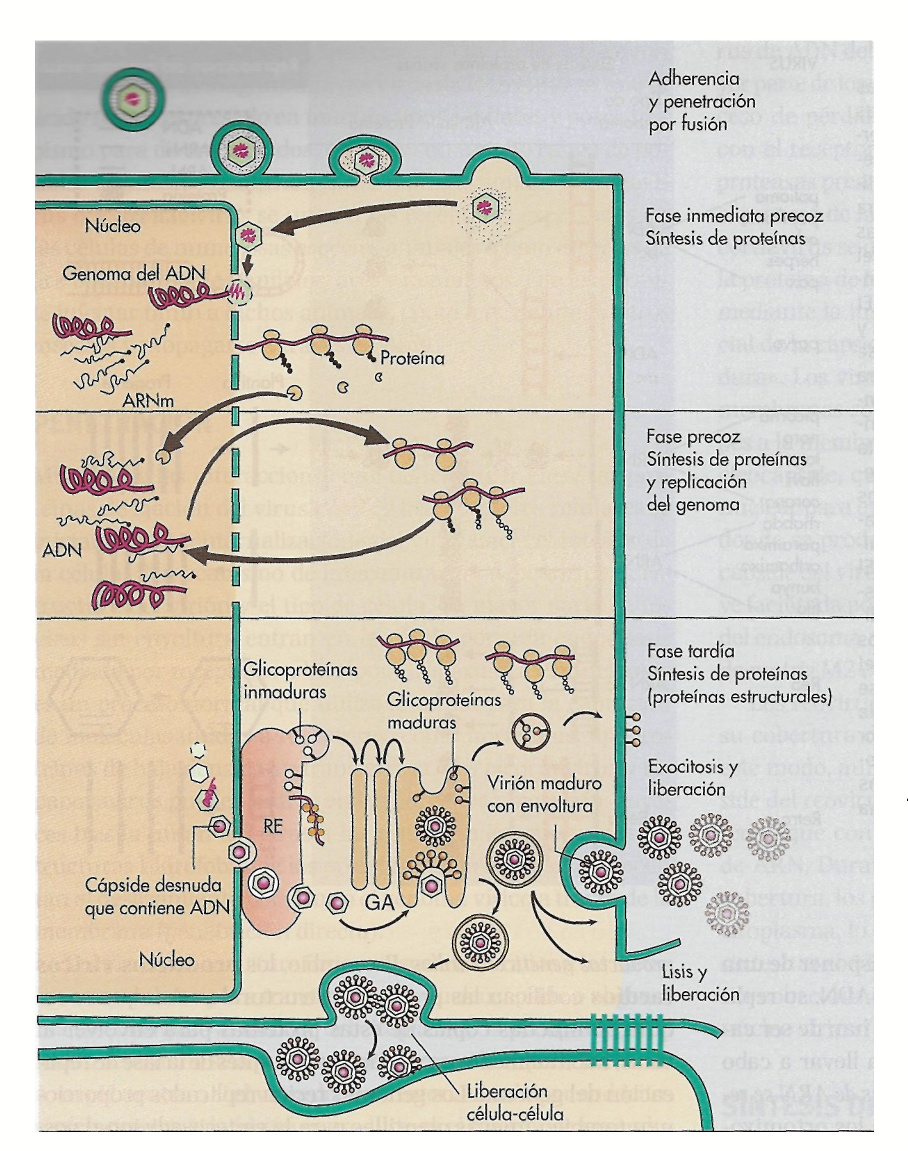


FIGURA 6-12. Replicación del virus del herpes simple, un virus ADN complejo y con envoltura. El virus se une a receptores específicos y se fusiona con la membrana plasmática. A continuación la nucleocápside suministra el genoma de ADN al núcleo. La transcripción y la traducción ocurren en tres fases: inmediata precoz, precoz y tardía. Las proteínas de la fase inmediata precoz favorecen la «captura» de la célula; las proteínas de la fase precoz están formadas por enzimas, como la ADN-polimerasa ADN dependiente, y las proteínas de la fase tardía son proteínas estructurales, como la cápside vírica y las glucoproteínas. El genoma se replica antes de que ocurra la transcripción de los genes de la fase tardía. Las proteínas de la cápside migran hacia el interior del núcleo, se ensamblan en las cápsides icosaédricas y se llenan con el genoma del ADN. Las glucoproteínas víricas se insertan en el retículo endoplásmlco, y luego se unen a hidratos de carbono. A continuación las glucoproteínas difunden hacia la envoltura nuclear adyacente. A través de estas membranas modificadas, las cápsides llenas con el genoma forman yemas y luego son transferidas al aparato de Golgi; después se procesan las glucoproteínas y se libera el virus por exocitosis o porlisis celular.

células de algunos tejidos no expresan las proteínas de unión del ADN necesarias para activar la transcripción de los genes víricos, por lo que existe una restricción o limitación de la replicación vírica en las mismas. Por ejemplo, las neuronas transcriben únicamente un gen del virus del herpes simple a no ser que estén activadas por una situación de estrés, por lo que el virus permanece en ellas en estado de latencia. Por otra parte, la transcripción también constituye un factor que determina el tropismo de los tejidos y el rango de anfitriones del virus.

Los distintos virus de ADN controlan de diferentes maneras la duración, el desarrollo cronológico y la intensidad de la síntesis de proteínas y genes víricos. Los virus más complejos codifican sus propios activadores de la transcripción, los cuales facilitan o regulan la expresión de los genes víricos. Por ejemplo, el virus del herpes simple codifica numerosas proteínas que regulan la cinética de la expresión, de los genes víricos, como la proteína VMW 65 (proteína a-TIE,VPL6),La proteína VMW 65 se halla en el virión, se une al complejo de transcripción-activación de la célula anfitriona (Oct-1) y potencia su capacidad de estimulación de la transcripción de los genes víricos precoces inmediatos.

Los genes pueden transcribirse a partir de cualquier cadena del ADN genómico y en direcciones opuestas. Por ejemplo, los genes precoces y tardíos del papovavirus SV40 se disponen sobre cadenas de ADN opuestas y no superpuestas. Asimismo, algunas veces los genes víricos pueden incluir intrones que deben someterse a un procesamiento postransicional de ARNm por la maquinaria nuclear de la célula (proceso de corte y empalme, *splicing)*. Inicialmente, los genes tardíos de los papovavirus y los adenovirus se transcriben en una molécula de ARN de gran tamaño a partir de un promotor único y posteriormente se procesan para dar lugar a varios ARNm distintos tras la eliminación de las distintas secuencias intermedias (intrones).

La replicación de ADN vírico sigue las mismas reglas bioquímicas que el ADN celular. La replicación se inicia en nna sola secuencia de ADN del genoma, denominada **origen** (pisifc Esta localización es reconocida por los factores nucleares tanto del virus como de la célula, así como por la **polimerasa de**

CUADRO 6-7. Propiedades de los virus ADN

El ADN no es transitorio ni lábil
Los genomas víricos pueden permanecer en la célula infectada
Muchos virus de ADN causan infecciones persistentes (p. ej., latente, «inmortalizante»)
Los genomas del ADN residen en el núcleo (a excepción de los poxvirus)
En la transcripción y la replicación, el ADN vírico se asemeja al ADN del anfitrión
Los genes víricos deben interactuar con la maquinaria de transcripción del anfitrión (a excepción de los poxvirus)
La transcripción del gen vírico posee una regulación temporal
Los genes precoces codifican las enzimas y las proteínas de unión del ADN
Los genes tardíos codifican proteínas estructurales
Para poder replicar el genoma vírico, las ADN-polimerasas necesitan un cebador
Cuanto mayor es el tamaño de los virus de ADN, mayor es el control que tienen sobre la replicación de su genoma
Parvovirus: para replicarse requieren células capaces de sintetizar ADN
Papovavirus: estimulan el crecimiento celular y la síntesis de ADN
Hepadnavirus: estimulan el crecimiento celular (?) y codifican su propia polimerasa
Adenovirus: estimulan la síntesis del ADN celular y codifican su propia polimerasa
Herpesvirus: estimulan el crecimiento celular, codifican su propia polimerasa y asimismo codifican enzimas con el objeto de proporcionar desoxirribonucleótidos para la síntesis del ADN, establecen una infección latente en la célula anfitriona
Poxvirus: codifican su propia polimerasa así como enzimas con el objeto de proporcionar desoxirribonucleótidos para la síntesis del ADN, maquinaria de replicación y maquinaria de transcripción en el citoplasma

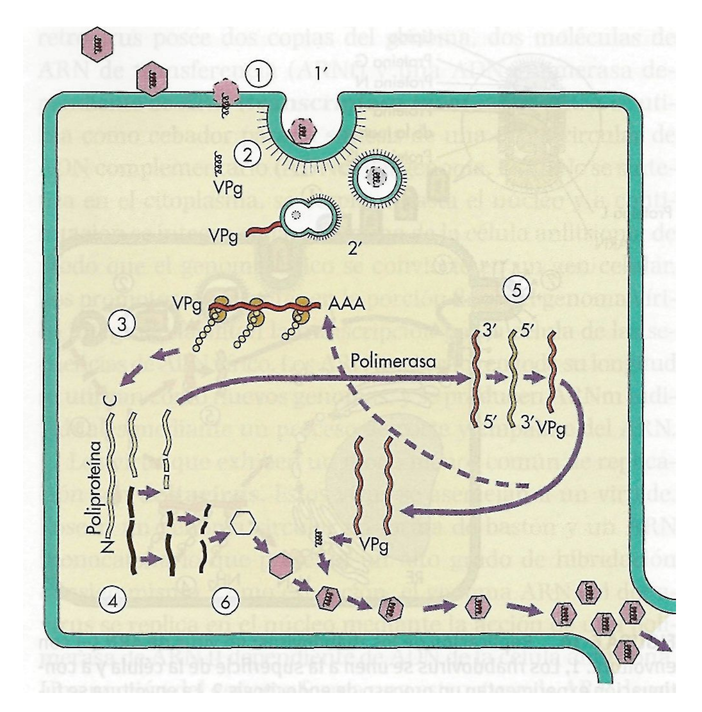


FIGURA 6-13. Replicación de los picomavirus: un virus de ARN (+) simple. 1, La interacción de los picomavirus con los receptores localizados en la superficie celular define la célula diana y debilita la cápside. 2, El genoma inyectado a través del virión atraviesa la membrana celular. 2') El virión experimenta un proceso de endocitosis, tras lo cual se libera el genoma. 3, En ocasiones se utiliza el genoma como ARNm para la síntesis de proteínas. A partir del genoma del virión, se traduce una poliproteína de gran tamaño. 4, A continuación, la poliproteína es escindida por proteólisis en proteínas individuales, incluida una ARN-polimerasa ARN dependiente. 5, A partir del genoma, la polimerasa produce una plantilla de cadena (-) y el genoma se replica. Una proteína (VPg) se une mediante un enlace covalente al extremo 5' del genoma vírico. 6, Las proteínas estructurales se asocian en el interior de la cápside, se inserta el genoma y los viriones se liberan durante la lisis de la célula.

ADN dependiente de ADN. La síntesis de ADN vírico tiene un carácter semiconservador, por lo que *las polimerasas de ADN víricas y celulares requieren la presencia de un «cebador» (primer)* para iniciar la síntesis de la cadena de ADN. Los parvovirus presentan unas secuencias invertidas y repetidas de ADN para permitir el plegamiento y autohibridación del ADN para crear un cebador. La replicación del genoma adenovírico parte de una desoxicitidina-monofosfato unida a una proteína terminal. Una enzima celular (primasa) sintetiza un cebador de ARN para iniciar la replicación del genoma del papovavirus, mientras que el virus herpes codifica la primasa.

La replicación del genoma de los virus de ADN de cadena sencilla (p. ej., parvovirus, papovavirus) utiliza polimerasas de ADN dependientes de ADN codificadas por la célula anfitriona, los virus más complejos y de mayor tamaño (p. ej., adenovirus, virus herpes, poxvirus) codifican sus propias polimerasas. Aunque por regla general las polimerasas víricas son más rápidas, poseen una precisión menor que las polimerasas de la célula anfitriona, lo que origina una mayor tasa de mutación en los virus y crea una diana para los análogos de nucleótidos del tratamiento antivírico.

La replicación del hepadnavirus es peculiar, ya que en primer lugar se sintetiza un ARN circular de cadena positiva por polimerasa de ARN dependiente de ADN de la célula. El ARN está rodeado de proteínas víricas; asimismo, una polimerasa de ADN dependiente de ARN (transcriptasa inversa) fabrica un ADN de cadena negativa en el núcleo *(core)* del virión y a continuación se degrada el ARN. Aunque se inicia la síntesis de ADN de cadena positiva, esta se interrumpe cuando el genoma y la región central presentan envoltura, con lo que se obtiene un genoma de ADN circular y parcialmente bicatenario.

Entre las principales limitaciones de la replicación de los virus de ADN destaca la disponibilidad de la polimerasa de ADN y de desoxirribonucleótidos. La mayor parte de las células que se encuentran en la fase de reposo no llevan a cabo la síntesis de ADN debido a la ausencia de las enzimas necesarias para ello y a la limitación de las reservas de desoxitimidina. *La dependencia de la célula anfitriona con relación a estas funciones se incrementa cuanto menor sea el tamaño del virus de ADN* (véase cuadro 6-7). Los parvovirus son los virus de ADN de menor tamaño y se replican tan sólo en las células en proliferación, como células precursoras de la serie eritroide o tejido fetal. La aceleración del ritmo de proliferación celular puede favorecer la síntesis de ADN y ARNm del virus. El antígeno T del

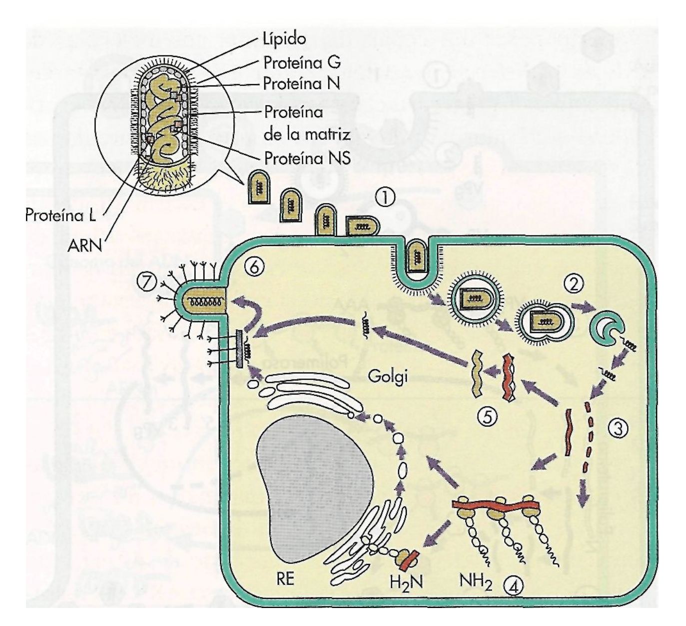


FIGURA 6-14. Replicación de los rhabdovirus: un virus de ARN (-) con envoltura. 1, Los rhabdovirus se unen a la superficie de la célula y a continuación experimentan un proceso de endocitosis 2, La envoltura se fusiona con la membrana de la vesícula endosómica para suministrar asila nucleocápside al citoplasma. El virión debe contener una polimerasa, enzima que 3, produce cinco ARN mensajeros (ARNm) individuales y una plantilla completa de ARN (+). 4, Se traducen las proteínas a partir de los ARNm, incluyendo una glucoproteína (G) que es glucosilada en el retículo endoplásmico (RE), procesada luego en el aparato de Golgi, y suministrada finalmente a la membrana celular. 5, El genoma se replica a partir de la plantilla de ARN (+), y las proteínas N, Ly NS se asocian con el genoma para formar la nucleocápside. 6, La proteína matricial se asocia a la membrana (modificada por la proteína G), tras lo cual ocurre el ensamblaje de la nucleocápside. 7, El virus sale por gemación a partir de la célula (como virión en forma de proyectil).

CUADRO 6-8. Propiedades de los virus de ARN

El ARN es lábil y transitorio
La mayoría de los virus de ARN se replican en el citoplasma
Las células no pueden replicar el ARN. Los virus ARN deben codificar una polimerasa de ARN dependiente de ARN
La estructura del genoma determina el mecanismo de transcripción y replicación
Los virus ARN son propensos a la mutación
La estructura y la polaridad del genoma determinan el modo de producción de las proteínas y el ARN mensajero (ARNm) vírico
Los virus ARN deben poseer una polimerasa, excepto si tienen un genoma ARN (+)
Todos los virus ARN (-) poseen envoltura
Picornavirus, togavirus, flavivirus, calicivirus y coronavirus
El genoma de ARN (+) se asemeja al ARNm y experimenta un proceso de traducción hacia una poliproteína, que es proteolizada. Para la replicación se utiliza una plantilla de ARN (-). Los togavirus, coronavirus y norovirus poseen genes precoces y tardíos
Ortomíxovirus, paramixovirus, rhabdovirus, filovirus y bunyavirus
El genoma de ARN (-) constituye una plantilla para los ARNm individuales, pero para su replicación es necesaria una plantilla de ARN (+) larga. Los ortomíxovirus se replican y transcriben en el núcleo y cada segmento genómico codifica un ARNm y una plantilla
Reovirus
El genoma de ARN segmentado (+/-) es una plantilla para el ARNm. El ARN(+) puede asimismo estar encapsulado para generar el ARN (+/-) y, a continuación, más ARNm
Retrovirus
El genoma de ARN de los retrovirus (+) se convierte en ADN, que a su vez es integrado en la cromatina del anfitrión y transcrito como un gen celular

virus SV40, los antígenos E6 y E7 del papilomavirus y la proteína El a del adenovirus se unen a proteínas inhibidoras del crecimiento (p53 y producto del gen del retinoblastoma) y alteran su función, lo que potencia la proliferación celular y la replicación vírica. Los virus de ADN de mayor tamaño pueden codificar una polimerasa de ADN y otras proteínas que facilitan la síntesis de ADN y confieren mayor independencia al proceso de replicación vírica. El virus del herpes simple codifica una polimerasa de ADN y enzimas catabólicas, como desoxirribonucleasa, ribonucleótido reductasa y timidina cinasa, para producir los sustratos desoxirribonucleotídicos necesarios para la replicación de su genoma.

La replicación y la transcripción de los virus de ARN son dos procesos similares, puesto que por regla general los genomas víricos se componen de una molécula de ARNm (ARN de cadena positiva) (figura 6-13) o bien una plantilla de ARNm (ARN de cadena negativa) (cuadro 6-8; figura 6-14). Durante la replicación y la transcripción se forma una molécula intermedia de replicación de ARN bicatenario, una estructura que no se encuentra normalmente en las células no infectadas.

El genoma del virus de ARN debe codificar las **polimerasas de ARN dependientes de ARN (replicasas y transcriptasas),** puesto que la célula carece de un mecanismo propio para llevar a cabo la replicación del ARN. Como el ARN se degrada con relativa rapidez, la polimerasa de ARN dependiente de ARN debe sintetizarse o estar activa poco tiempo después de la fase de pérdida de la cobertura para poder generar nuevas moléculas de ARN vírico; en caso contrario, la infección quedará abortada. Casi todas las polimerasas víricas de ARN funcionan a un ritmo intenso, aunque también son propensas a la introducción de errores que originan mutaciones. La replicación del genoma también proporciona nuevas plantillas para producir moléculas adicionales de ARNm, el cual a su vez amplifica y acelera la producción del virus.

Los **genomas víricos de ARN de cadena positiva** de los picornavirus, norovirus, coronavirus, flavivirus y togavirus actúan como ARNm, se unen a los ribosomas y dirigen la síntesis de proteínas. *El ARN desnudo de cadena positiva es suficiente par iniciar la infección.* Tras la fabricación de la polimerasa de ARN dependiente de ARN codificada por el virus se sintetiza una plantilla de ARN de cadena negativa. A continuación, la plantilla puede ya emplearse para generar otras moléculas de ARNm y replicar el genoma. En los togavirus y norovirus la plantilla de ARN de sentido negativo se utiliza también para

producir un ARN de menor tamaño que se traducirá en las proteínas estructurales (genes tardíos). Aunque los ARNm de estos virus no presentan ninguna «cabeza» en la terminación 5', el genoma codifica una corta secuencia poli A. La transcripción y la replicación de los coronavirus comparten muchas de estas características, si bien su complejidad es mayor.

Los **genomas de los virus ARN de cadena negativa** como los rhabdovirus, los ortomixovirus, los paramixovirus, los filovirus y los bunyavirus constituyen las plantillas para la producción de ARNm. El genoma de ARN de cadena negativa no es infeccioso por sí mismo, sino que es preciso *transportar una polimerasa al interior de la célula junto con el genoma* (asociada al genoma en la nucleocápside) para fabricar ARNm individuales para las diferentes proteínas víricas. Por tanto, la polimerasa vírica debe también producir una molécula completa de ARN de cadena positiva que pueda actuar como plantilla para generar un mayor número de copias del genoma. El genoma de ARN (-) se asemeja a un rollo de negativos de película de 3 5 mm: aunque cada marco codifica una foto/ARNm, para poder replicar todo el rollo es necesario disponer de un positivo de longitud suficiente. *A excepción de los virus de la gripe, la transcripción y la replicación de los virus de ARN de cadena negativa tiene lugar en el citoplasma.* Asimismo, la transcriptasa del virus de la gripe requiere un cebador para producir ARNm. Para generar su polimerasa utiliza como cebadores las terminaciones 5' del ARNm celular presentes en el núcleo, y en el proceso «roba» la «cabeza» 5' del ARNm de la célula. El genoma del virus de la gripe se replica también en el núcleo.

Los reovirus poseen un **genoma de ARN bicatenario segmentado** y unos procesos de replicación y transcripción más complejos. La polimerasa de ARN de los reovirus forma parte del núcleo vírico *(core)* de la cara interna de la cápside. Las unidades de ARNm son transcritas (a partir de cada uno de los 10 o más segmentos de genoma) mientras se encuentran aún en este núcleo. Las cadenas negativas de los segmentos de genoma se utilizan como plantillas de ARNm de modo semejante a lo que ocurre en los virus de ARN de cadena negativa. Las enzimas codificadas por los reovirus (que se encuentran en el núcleo vírico de la cara interna de la cápside) añaden la «cabeza» 5' al ARNm. Por el contrario, el ARNm no presenta poli A. Así, los ARNm pasan al interior del citoplasma, desde donde dirigen la síntesis de proteínas o bien son secuestrados en nuevos núcleos. El ARN de cadena positiva de los nuevos núcleo sactúa a su vez como plantilla para el ARN de cadena negativa, y la polimerasa del núcleo vírico se ocupa de producir el nuevo ARN bicatenario.

Los arenavirus poseen un **genoma circular de doble sentido** con secuencias (+) adyacentes a secuencias (-). Los genes más precoces del virus se transcriben a partir de la cadena de sentido negativo del genoma, y los genes más tardíos a partir de la molécula intermediaria de longitud completa.

Aunque los **retrovirus** cuentan con un genoma de ARN de cadena positiva, el virus no dispone de medios para replicar su ARN en el citoplasma. En lugar de ello, el virión de los retrovirus posee dos copias del genoma, dos moléculas de ARN de transferencia (ARNt) y una ADN polimerasa dependiente de ARN **(transcriptasa inversa).** El ARNt se utiliza como cebador para la síntesis de una copia circular de ADN complementario **(ADNc)** del genoma. El ADNc se sintetiza en el citoplasma, se desplaza hasta el núcleo y a continuación se integra en la cromatina de la célula anfitriona, de modo que el genoma vírico se convierte en un gen celular. Los promotores presentes en la porción final del genoma vírico integrado facilitan la transcripción por la célula de las secuencias de ADN vírico. Los ARN transcritos en toda su longitud se utilizan como nuevos genomas, y se producen ARNm individuales mediante un proceso de corte y empalme del ARN.

Los virus que exhiben un modo menos común de replicación son **deltavirus.** Estos virus se asemejan a un viroide. Poseen un genoma circular en forma de bastón y un ARN monocatenario que presenta un alto grado de hibridación consigo mismo. Como excepción, el genoma ARN del deltavirus se replica en el núcleo mediante la acción de una polimerasa de ARN II dependiente de ADN de la célula anfitriona. Una porción del genoma forma una estructura de ARN denominada «ribocima», la cual ataca la molécula de ARN circular para producir un ARNm.

SÍNTESIS DE LAS PROTEÍNAS VÍRICAS

Todos los virus dependen de los ribosomas, el ARNt y los mecanismos de modificación postraducción de la célula anfitriona para fabricar sus proteínas. En el proceso de fijación del ARNm al ribosoma participa una estructura cabeza 5' de guanosina metilada o una estructura especial en asa de ARN (secuencia interna de entrada de ribosomas [IRES]), la cual se une a la estructura ribosómica para comenzar la síntesis de proteínas. Cuando se utiliza, la estructura de la cabeza se ancla al ARNm de un modo distinto para diferentes virus. La estructura IRES se describió por vez primera en el genoma de los picornavirus y, posteriormente, en ciertos ARNm celulares. La mayoría, aunque no todas, las moléculas de ARN vírico presenta una cola de poli A, de forma análoga a los ARNm eucarióticos.

A diferencia de lo que ocurre en los ribosomas bacterianos (los cuales pueden unirse a un ARNm policistrónico y efectuar la traducción de varias secuencias de genes en proteínas separadas), el ribosoma de los eucariotas se une al ARNm y puede producir tan sólo una proteína continua, tras lo cual se desprende del ARNm. Según sea la estructura del genoma, cada virus trata esta limitación de un modo distinto. Por ejemplo, en el caso de un virus de ARN de cadena positiva, el genoma es «leído» por el ribosoma y traducido luego en una **poliproteína** gigante. A continuación, la poliproteína es degradada por diversas proteasas víricas y celulares hasta formar proteínas funcionales. Asimismo, los virus de ADN, los retrovirus y la mayor parte de los virus de ARN de cadena negativa transcriben un ARNm diferente para poliproteínas más pequeñas o proteínas individuales. Los genomas de los

ortomixovirus y reovirus están segmentados, por lo que la mayor parte de los segmentos codifica proteínas únicas.

Los virus utilizan diferentes tácticas para facilitar la traducción preferente de su ARNm vírico en lugar del ARNm celular. En muchos casos, la concentración de ARNm en el virus es tan elevada que ocupa la mayor parte de los ribosomas, lo que impide la traducción del ARNm celular. La infección por adenovirus bloquea la salida del núcleo del ARNm celular. Entre otros virus, el del herpes simple inhibe la síntesis celular de macromoléculas e induce la degradación del ARNm y el ADN de la célula. Para facilitar la traducción selectiva de su ARNm, los poliovirus utilizan una proteasa codificada por el mismo virus que inactiva la proteína ligadora de la «cabeza» del ribosoma de 200.000 Da e impide la unión y la traducción del ARNm celular unido a la «cabeza» 5'. Entre muchos otros virus, los togavirus aumentan la permeabilidad de la membrana celular, con lo que disminuye la afinidad del ribosoma por la mayor parte del ARNm celular. Asimismo, todas estas acciones contribuyen a la citopatología de la infección vírica. Las consecuencias patogénicas de estas acciones se estudian en el capítulo 49.

Algunas proteínas víricas requieren **modificaciones postraducción** (p. ej., fosforilación, glucosilación, acilación o sulfatación). La fosforilación de las proteínas se consigue mediante la acción de proteínas cinasas celulares o víricas, y constituye un medio para regular, activar e inactivar a las proteínas. Entre otros virus, algunos virus herpes codifican sus propias proteínas cinasas. *Las glucoproteínas víricas son sintetizadas en ribosomas unidos a la membrana y poseen unas secuencias de aminoácidos para permitir tanto su inserción en el retículo endoplásmico rugoso como la glucosilación del grupo* N. La forma precursora rica en mañosa de las glucoproteínas avanza desde el retículo endoplásmico a través del sistema de transporte vesicular de la célula y es procesada en el aparato de Golgi. La glucoproteína madura (que contiene ácido siálico) se expresa en la membrana plasmática de la célula, a no ser que la glucoproteína haya expresado secuencias proteicas para su retención en un orgánulo intracelular. La presencia de la glucoproteína determina dónde se ensamblará el virión. Asimismo, durante la progresión hasta el aparato de Golgi también ocurren otras modificaciones, como O-glucosilación, acilación y sulfatación de las proteínas.

ENSAMBLAJE

El ensamblaje de un virión ocurre de un modo análogo al montaje de un rompecabezas tridimensional. El virión se elabora a partir de unidades prefabricadas y de pequeño tamaño que rodean al genoma para formar una entidad funcional. Cada parte del virión posee unas estructuras de reconocimiento que permiten al virus formar las interacciones (proteína-proteína, proteína-ácido nucleico y, en el caso de los virus con envoltura, proteína-membrana) necesarias para ensamblarse y formar su estructura final. El proceso de ensamblaje comienza con la síntesis de las piezas necesarias y cuando la concentración celular de proteínas estructurales es suficiente para impulsar el proceso desde un punto de vista termodinámico, de un modo muy semejante a lo que sucede en una reacción de cristalización. El proceso puede verse facilitado por proteínas de andamiaje o bien por otras que estén activas o liberen energía durante la proteólisis. Por ejemplo, la escisión de la proteína VPO de los poliovirus comporta la liberación del péptido VP4, el cual solidifica la cápside.

El sitio y el mecanismo de ensamblaje del virión en la célula depende del lugar de replicación del genoma y de si la estructura final será una cápside desnuda o bien un virus con envoltura. Con la excepción de los poxvirus, el ensamblaje de los virus de ADN tiene lugar en el núcleo y requiere el transporte de las proteínas del virión hacia aquel. En cambio, el proceso de ensamblaje ocurre en el citoplasma en los virus ARN y los poxvirus.

Los virus con cápside se pueden ensamblar en forma de estructuras vacías (procápsides) que posteriormente se rellenarán con el genoma (p. ej., picornavirus) o bien pueden disponer sus unidades alrededor del genoma. Las nucleocápsides de los retrovirus, los togavirus y los virus de ARN de cadena negativa se ensamblan alrededor del genoma y posteriormente se recubren de una envoltura. La nucleocápside helicoidal de los virus de ARN de cadena negativa incide la polimerasa de ARN dependiente de ARN necesaria para la síntesis de ARNm en la célula diana.

En los virus con envoltura, las glucoproteínas víricas recién sintetizadas y procesadas atraviesan las membranas celulares por un proceso de transporte vesicular. La adquisición de la envoltura se produce después de la asociación de la nucleocápside a regiones que contienen glucoproteínas víricas de las membranas de la célula del anfitrión (este proceso se denomina **gemación** o ***budding)***. Las proteínas de matriz de los virus de ARN de cadena negativa revisten y favorecen la adhesión de las nucleocápsides a la membrana modificada por las glucoproteínas. A medida que tienen lugar más interacciones, la membrana rodea la nucleocápside y el virus sale por gemación de la membrana.

El lugar donde ocurre la gemación se encuentra determinado por el tipo de genoma y la secuencia proteica de las glucoproteínas. La mayor parte de los virus de ARN llevan a cabo procesos de gemación a partir de la membrana plasmática, y al mismo tiempo se libera el virus de la célula. En cambio, los flavivirus, los coronavirus y los bunyavirus adquieren su envoltura por gemación desde las membranas del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi y pueden permanecer asociados a la célula en estos orgánulos. La nucleocápside del virus del herpes simple se ensambla en el núcleo y sale por gemación de la membrana nuclear y, posteriormente, el retículo endoplásmico. La nucleocápside pasa al citoplasma, donde las proteínas víricas se asocian a la cápside y posteriormente adquieren su envoltura por gemación a partir de una membrana de Golgi que contiene las 10 glucoproteínas víri-

cas. El virión se transporta a la superficie celular y se libera mediante un proceso de exocitosis, lisis celular o se transmite a través de puentes intercelulares.

Los virus utilizan diferentes ardides para garantizar el ensamblaje de todas sus partes hasta la formación de viriones completos. El genoma de los virus de ARN de cadena negativa contiene la polimerasa de ARN necesaria para la infección en forma de nucleocápside helicoidal. El virus de la inmunodeficiencia humana y otros retrovirus se hallan en una procápside formada por una poliproteína con actividad proteasa, polimerasa, integrasa y que también contiene proteínas estructurales. Esta procápside se une a las membranas modificadas por la *glucopwteína vírica, tras lo cual el virión sale por gemación de* la membrana. La proteasa codificada por el virus (activada en el interior del virión) degrada la poliproteína con el objeto de producir la nucleocápside infecciosa final y las proteínas necesarias contenidas en el interior de la envoltura.

El proceso de ensamblaje de un virión funcional completo del virus de la gripe o un reovirus exige la acumulación de, al menos, una copia de cada segmento genético. Aunque el virus de la gripe requiere tan sólo 8 segmentos de genoma, los viriones son capaces de envolver de forma aleatoria de 10 a 11 segmentos. Desde un punto de vista estadístico, de este modo se consigue aproximadamente un conjunto completo de genomas y virus funcional por cada 20 virus defectuosos. Es probable que los genomas de los reovirus se ensamblen también de un modo semejante.

Sin embargo, durante el proceso de ensamblaje de los virus pueden producirse errores. Así, se producen tanto viriones vacíos como viriones que contienen genomas defectuosos. En consecuencia, aparece un aumento de la relación partícula:virus infeccioso (también denominada relación partícula:unidad formadora de placas) que, por regla general, es superior a 10, aunque durante la fase de replicación vírica rápida puede alcanzar un valor de 10^4. Los virus defectuosos pueden ocupar la maquinaria que el virus precisa para replicarse normalmente y evitar así la multiplicación vírica **(partículas defectuosas de interferencia).**

LIBERACIÓN

Los virus pueden ser liberados de las células por lisis celular, por exocitosis o por gemación a partir de la membrana plasmática. Por regla general, los virus de cápside desnuda se liberan después de la lisis de la célula. Asimismo, la liberación de numerosos virus con envoltura ocurre tras una gemación a partir de la membrana plasmática y sin que la célula muera. La lisis y el proceso de gemación a partir de la membrana plasmática son unos medios eficientes de liberación de los virus. Los virus que se liberan por gemación o que adquieren sus membranas en el citoplasma (p. ej., flavivirus, poxvirus) permanecen asociados a la célula y son liberados por exocitosis o tras la lisis celular. Los virus que se fijan a receptores de ácido siálico (p. ej., ortomixovirus y algunos paramixovirus) pueden también poseer una neuraminidasa. La neuraminidasa elimina de las glucoproteínas del virión y de la célula anfitriona posibles receptores de ácido siálico para evitar su acumulación y facilitar la liberación.

REINICIACIÓN DEL CICLO DE REPLICACIÓN

Por regla general, el virus liberado al medio extracelular es responsable de la iniciación de nuevas infecciones; sin embargo, la infección también puede propagarse a través de los **puentes intercelulares,** por **fusión de una célula con otra (inducida por el mismo virus)** o por **transmisión *vertical*** *del genoma a células hijas. Este último mecanismo* permite al virus escapar de la detección por los anticuerpos. Asimismo, algunos virus herpes, retrovirus y paramixovirus pueden inducir la fusión de una célula con otra y ocasionar la aparición de células gigantes multinucleadas **(sincitios)** que pueden llegar a fabricar inmensos virus. Los retrovirus y algunos virus de ADN pueden asimismo transmitir verticalmente su copia integrada del genoma a las células hijas durante la división celular.

Genética vírica

En los genomas víricos ocurren con facilidad mutaciones espontáneas, con lo que aparecen unas cepas víricas nuevas y con propiedades diferentes a los **virus parentales** o **virus salvajes *(wild-type virus).*** Estas variantes pueden identificarse por sus secuencias de nucleótidos, sus diferencias antigénicas (serotipos) o por las diferencias en sus propiedades estructurales o funcionales. La mayor parte de las mutaciones no presentan efectos ni resultan nocivas para el virus. Las mutaciones de los genes esenciales provocan la inactivación del virus, pero las mutaciones de otros genes pueden producir la aparición de resistencias a los fármacos antivirales o bien modificar la antigenicidad o patogenicidad del virus.

Los errores en la fase de copia del genoma vírico durante su replicación producen la aparición de numerosas mutaciones. Ello es debido a la *escasa fidelidad de la polimerasa vírica y a la rápida velocidad de replicación del genoma.* Además, Jos *virus ARN no poseen un mecanismo de comprobación de los errores genéticos.* En consecuencia, por regla general, el porcentaje de mutaciones observado en los virus ARN es mayor que el observado en los virus de ADN.

Las mutaciones que ocurren en los genes esenciales son denominadas **mutaciones letales.** Al no ser capaces de replicarse, estos virus mutantes son difíciles de aislar. Un **imitante por deleción** ocasiona la pérdida o la eliminación selectiva de una parte del genoma y de la función que esta codifica. Otras mutaciones pueden producir: **mutantes en placa,** que difieren del virus de tipo salvaje en el tamaño o el aspecto de la célula infectada; **mutantes de rango de anfl-**

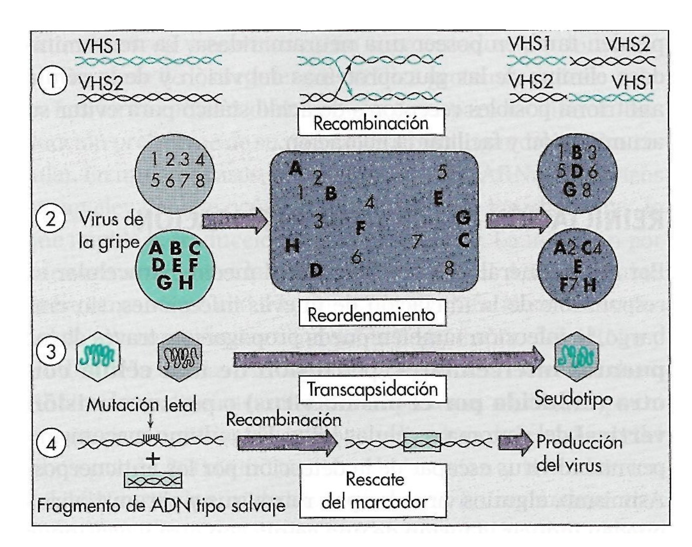


FIGURA 6-15. Tal como se muestra en la figura, el intercambio genético entre partículas víricas puede ocasionar la aparición de nuevos tipos de virus. Entre los virus más característicos figuran los siguientes: 1, recombinación (entre tipos) de los virus del herpes simple tipos 1 *(VHSJ* y 2 *(VHSJ; 2,* reordenamiento de dos cepas del virus de la gripe; 3, rescate de un papovavirus defectuoso en el ensamblaje por un virus defectuoso complementario (transcapsidación), y 4, rescate del marcador de una mutación letal o condicional.

triones, que difieren en el tipo de tejido o especie de la célula diana que pueden infectar, o **imitantes atenuados,** que son variaciones causantes de infecciones menos graves tanto en los animales como en el ser humano. Los **mutantes condicionales,** como los **mutantes sensibles a la temperatura (ts)** o los **mutantes sensibles al frío,** presentan una mutación en un gen de una proteína esencial que permite la producción del virus tan sólo a ciertas temperaturas. Por regla general, los mutantes sensibles a la temperatura crecen bien o relativamente mejor a 30-35 °C, mientras que a temperaturas de 38-40 °C se inactiva la proteína codificada y se impide la producción del virus.

También pueden aparecer cepas víricas nuevas a partir de interacciones genéticas entre los virus o entre el virus y la célula (figura 6-15). El intercambio genético intramolecular que ocurre entre los virus o entre el virus y el organismo anfitrión es denominado **recombinación.** La recombinación puede ocurrir fácilmente entre dos virus de ADN relacionados. Por ejemplo, la coinfección de una célula por dos virus herpes estrechamente relacionados (virus del herpes simple tipos 1 y 2) provoca la aparición de cepas recombinantes entre tipos. Estas nuevas cepas híbridas poseen genes tanto del virus tipo 1 como del virus tipo 2. La integración de los retrovirus en la cromatina de la célula anfitriona constituye asimismo una forma de recombinación. La recombinación de dos virus de ARN afines , el virus de Sindbis y el virus de la encefalitis equina oriental, provocó la aparición de otro togavirus, el virus de la encefalitis equina occidental.

Los virus con genomas segmentados (p. ej., los virus de la gripe y los reovirus) forman unas cepas híbridas cuando una célula se infecta con más de una cepa. Este proceso, que se denomina **reordenamiento** o ***reassortment,*** es análogo a lo que ocurre cuando se cogen 10 bolas de una caja que contiene 10 bolas blancas y 10 bolas negras. Las nuevas cepas del virus de la gripe A se crean por coinfección con un virus de una especie diferente (véase figura 60-5).

En algunos casos, una cepa vírica defectuosa puede salvarse por la replicación de otro mutante, por el mismo virus de tipo salvaje o por una serie celular que contenga un gen vírico de sustitución. La replicación ocurre gracias a que el otro virus proporciona la función que le falta al mutante **(complementación).** Un herpes simple incapaz de producir infección pierde un gen esencial, y se hace crecer en una estirpe celular y es capaz de expresar el gen para «complementar» el virus. Aunque el virus así obtenido puede infectar las células normales de la persona vacunada, los viriones producidos de esta forma no son capaces de replicarse en las células normales de la misma persona. El rescate de un mutante letal o letal condicional con una secuencia genética definida, como un fragmento de ADN-endonucleasa de restricción, es denominado **rescate del marcador** o ***marker rescue.*** Este método se utiliza para construir mapas de los genomas de virus como el del herpes simple. Los virus producidos a partir de células infectadas con distintas cepas víricas pueden estar mezclados fenotípicamente y poseer las proteínas de una cepa y el genoma de la otra **(transcapsidación).** Aunque es raro, cuando ocurre una transcapsidación entre diferentes tipos de virus puede ocurrir que aparezcan **seudotipos.**

Las cepas víricas individuales o mutantes son **seleccionadas** por su capacidad para utilizar la maquinaria de la célula del organismo anfitrión y de soportar las condiciones ambientales y del organismo. Entre las propiedades celulares que pueden actuar a modo de presiones selectivas figuran la velocidad de crecimiento de la célula y la expresión, específica de cada tejido, de ciertas proteínas que necesitan los virus (p. ej., enzimas, glucoproteínas, factores de transcripción). En los virus también constituyen presiones selectivas las condiciones del organismo, el aumento de su temperatura, las defensas naturales e inmunológicas y la estructura de los tejidos. Los virus que no son capaces de soportar estas condiciones o evadir las defensas del organismo anfitrión son eliminados. Una pequeña ventaj a selectiva de un virus mutante es que en breve tiempo puede convertirse en la cepa vírica predominante. La elevada velocidad de mutación del virus de la inmunodeficiencia humana favorece una desviación del tropismo de la célula diana, que pasa de ser el macrófago a ser la célula T, la aparición de cepas resistentes a los fármacos antivíricos después del tratamiento y la generación de variantes antigénicas durante la evolución clínica de la infección del paciente.

A causa de la ausencia de presiones selectivas del microorganismo, el crecimiento del virus que ocurre en condiciones de laboratorio permite, asimismo, que sobrevivan las cepas más débiles. Este proceso se utiliza para elaborar cepas de virus atenuados para utilizarlas como vacunas.

Vectores víricos para el tratamiento

Los virus manipulados genéticamente pueden constituir unos excelentes sistemas de administración de genes extraños. Los virus pueden emplearse para realizar un tratamiento de sustitución de genes, como vacunas para favorecer la inmunidad frente a otros agentes y tumores, o pueden actuar como «asesinos» dirigidos a determinados tumores. Las ventajas de la utilización de los virus radican en que pueden ser fácilmente amplificados por replicación en las células adecuadas y en que se dirigen a tejidos diana específicos para introducir el ARN o el ADN en el interior de las células. Entre los virus que se están desarrollando como vectores figuran los retrovirus, los adenovirus, los virus del herpes simple, virus adenoasociados (parvovirus) y poxvirus (por ej., el virus de la vaccinia y el virus de la viruela de los canarios) (véase figura 55-3) e, incluso, algunos togavirus. Por regla general, los vectores víricos son virus defectuosos o atenuados en los que un gen no esencial o de virulencia ha sido sustituido por ADN extraño. El gen extraño puede encontrarse bajo el control de un promotor vírico o incluso de un promotor específico de tejido. Los vectores víricos defectuosos crecen en series celulares que expresan las funciones víricas ausentes «complementándolo». La progenie así obtenida de virus es capaz de suministrar su ácido nucleico, pero no de producir un virus infeccioso. Los retrovirus y los virus adenoasociados pueden integrarse en el interior de las células y suministrar de forma permanente un gen al cromosoma. Los adenovirus y virus del herpes simple favorecen la liberación dirigida del gen extraño a las células que poseen receptores. Se están desarrollando unos virus del herpes simple genéticamente atenuados para destruir las células en fase de crecimiento de los glioblastomas, pero con preservación de las neuronas adyacentes. El virus de la vaccinia modificado para portar un gen que codifica una glucoproteína de la rabia se está utilizando con resultados satisfactorios en la vacunación de mapaches, zorros y mofetas de vida salvaje. Incluso es posible que algún día se utilicen sistemáticamente vectores víricos para el tratamiento de la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne, las enfermedades por almacenamiento en los lisosomas y los trastornos inmunológicos.

PREGUNTAS

Entre los siguientes grupos de virus, ¿cuáles tienen características semejantes y cuáles tienen características diferentes?

a. Poliovirus y rinovirus.
b. Poliovirus y rotavirus.
c. Poliovirus y virus de la encefalitis equina occidental.
d. Virus de la fiebre amarilla y virus del dengue.
e. Virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.

Relacione las características de la columna A con las familias víricas apropiadas de la columna B, de acuerdo con sus conocimientos sobre la estructura física y genómica de estos virus y de sus implicaciones.

A

1. Son resistentes a los detergentes.
2. Son resistentes a la desecación.
3. Se replican en el núcleo.
4. Se replican en el citoplasma.
5. Pueden liberarse de la célula sin que esta se lise.
6. Constituyen una diana adecuada para la acción de los fármacos antivíricos.
7. En la coinfección por dos cepas experimentan un fenómeno de reordenamiento.
8. Fabrican ADN a partir de una plantilla de ARN.
9. Utilizan una plantilla de ARN (+) para replicar el genoma.
10. El genoma se traduce en una poliproteína.

B

Picornavirus
Togavirus
Ortomixovirus
Paramixovirus
Rhabdovirus
Reovirus
Retrovirus
Virus herpes
Papovavirus
Adenovirus
Poxvirus
Hepadnavirus

Según las consideraciones estructurales, ¿qué familias víricas enumeradas en la pregunta 2 deberían ser capaces de soportar la transmisión por vía feco-oral?

Enumere las enzimas esenciales codificadas por las familias víricas enumeradas en la pregunta 2.

Un muíante defectuoso del gen de la polimerasa de ADN del virus del herpes simple tipo 1 se replica en presencia del virus del herpes simple tipo 2. Aunque la progenie del virus contiene el genoma del herpes simple tipo 1, es reconocida por los anticuerpos fabricados contra el virus del herpes simple tipo 2. ¿Qué mecanismo genético puede estar actuando?

¿Cómo se diferencian los genes precoces y tardíos de los togavirus, los papovavirus y los virus herpes? ¿Cómo se regula la cronología de su expresión?

¿Cuáles son las consecuencias (ausencia de efecto, disminución de la eficiencia o inhibición de la replicación) de una mutación por deleción de las siguientes enzimas víricas?

a. Polimerasa del virus de Epstein-Barr.
b. Timidina-cinasa del virus del herpes simple.
c. Transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana.
d. Neuraminidasa del virus de la gripe B.
e. Proteína G del virus de la rabia (rhabdovirus).

Bibliografía

Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Cann AJ: *Principies of molecular virology,* San Diego, 2001, Academic Press.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Electron microscopic images of viruses, by Linda Stannard, University of Capetown, South África. Available at www.uct.ac.za/depts/mnii/stannard/linda.html.

Flint SJ et al: *Principies of virology: molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology,* New York, 1997, Churchill Livingstone.

Robbins PD, Ghivizzani SC: Viral vectors for gene therapy, *PhármacolTher* 80:35-47, 1998.

Specter S, Hodinka RL, Young SA: *Clinical virology manual,* ed 3, Washington, 2000, ASM Press.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

Viruses in cell culture. Available at www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html

White DO, Fenner FJ: *Medical virology,* ed 4, Orlando, 1994, Academic Press.



CAPÍTULO 7

Clasificación, estructura y replicación de los hongos

Este capítulo ofrece una perspectiva general de la clasificación, la estructura y la replicación de los hongos. Se describen los aspectos más elementales de la organización y la morfología de las células fúngicas, así como las categorías generales en que se clasifican las micosis humanas. Hemos simplificado intencionadamente la taxonomía de los hongos con el fin de destacar las siguientes clases de hongos que originan enfermedad en el ser humano: los cigomicetos, los ascomicetos, los archiascomicetos, los basidiomicetos y los deuteromicetos.

Importancia de los hongos

Los hongos representan un grupo ubicuo y diverso de microorganismos que se dedica principalmente a la degradación de materia orgánica. Los hongos llevan una vida heterotrófica como **saprofitos** (microorganismos que subsisten en materia muerta o en descomposición), **simbiontes** (microorganismos que viven conjuntamente y obtienen ventajas de su asociación), **comensales** (microorganismos que se desarrollan en estrecha relación, en la que uno de los participantes obtiene beneficios mientras que el otro ni se beneficia ni resulta perjudicado) o **parásitos** (microorganismos que se establecen sobre o en el interior de un anfitrión del que obtienen beneficios sin corresponder con ninguna ventaja; en el caso de los patógenos, la relación es perjudicial para el anfitrión).

A lo largo de las dos ultimas décadas, los hongos se han convertido en una importante causa de enfermedad en el ser humano (tabla 7-1), en especial en los sujetos inmunodeprimidos u hospitalizados con trastornos subyacentes graves. En estos grupos de pacientes, los hongos actúan como patógenos oportunistas que originan una considerable morbimortalidad. La incidencia global de las micosis invasivas específicas continúa incrementándose con el paso del tiempo (tabla 7- 2) y el listado de patógenos fúngícos oportunistas se amplía igualmente cada año. En resumen, *¡no existen hongos no patógenos!* El aumento del número de infecciones por hongos puede atribuirse al número creciente de pacientes inmunodeprimidos, como los sujetos receptores de un trasplante, los afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los aquejados de cáncer y los sometidos a quimioterapia, así como las personas hospitalizadas con otros trastornos graves de base y las que se someten a diversas intervenciones invasivas.

Taxonomía, estructura y replicación de los hongos

Los hongos se clasifican en un reino propio, el reino Hongos (Myceteae). Son microorganismos eucariotas que se distinguen de otros eucariotas por la presencia de una rígida pared celular formada por quitina y glucano, y una membrana celular en la que el ergosterol sustituye al colesterol como principal componente esteroideo (figura 7-1).

La taxonomía clásica de los hongos se ha basado, en gran medida, en la morfología y la forma de producción de esporas; sin embargo, hoy en día se tienen cada vez más en cuenta sus características ultraestructurales, bioquímicas y moleculares, las cuales obligan a modificar la designación taxonómica inicial. Los hongos pueden ser organismos unicelulares o pluricelulares. La clasificación más sencilla, cimentada en aspectos morfológicos, agrupa a los hongos en **levaduras y formas miceliales.** Desde el punto de vista morfológico, una levadura se define como una célula que se reproduce mediante gemación o fisión (figura 7-2), de modo que la célula progenitura o «madre» se desprende de una porción de sí misma para producir una célula descendiente o «hija». Las células hijas pueden alargarse para formar **seudohifas** semejantes a salchichas. Por lo general, las levaduras son unicelulares y

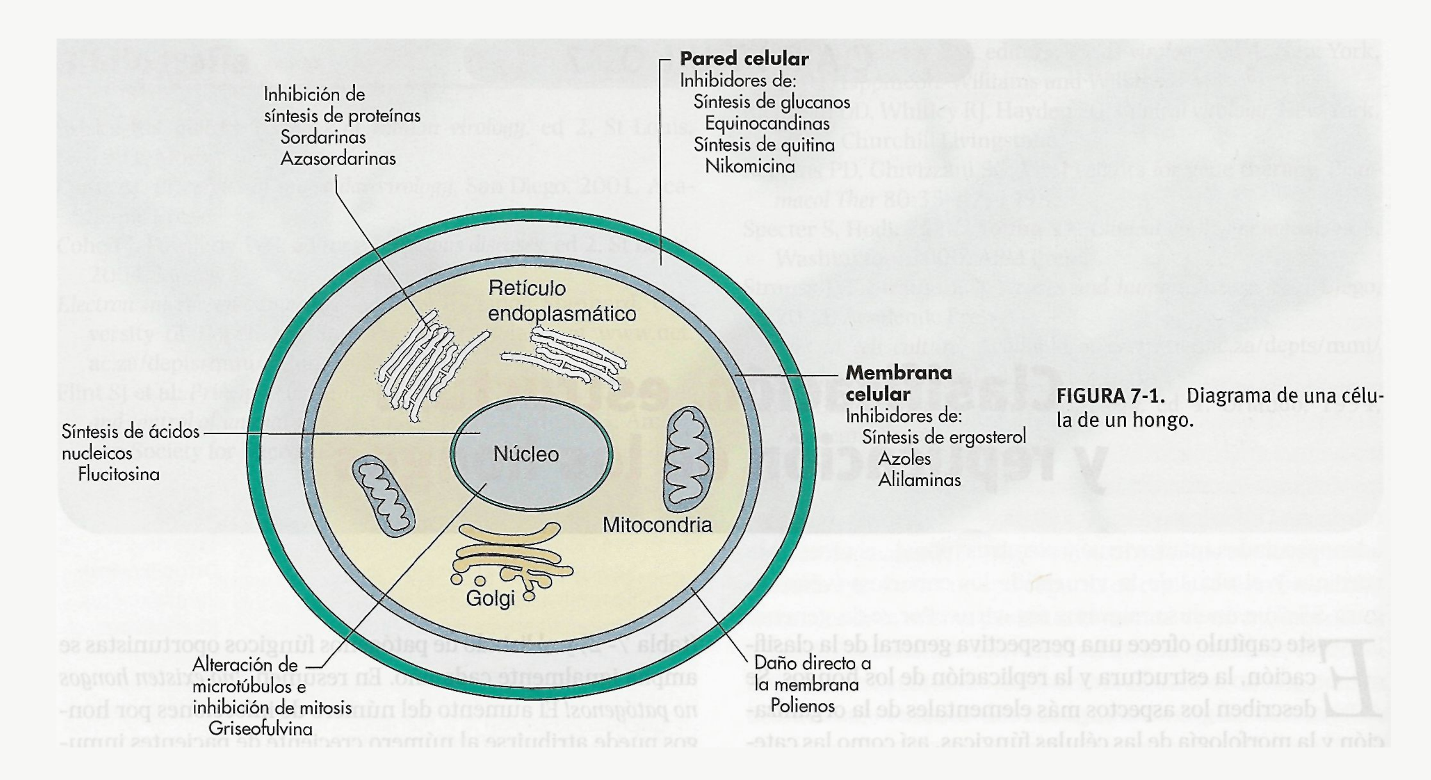


FIGURA 7-1. Diagrama de una célula de un hongo.

TABLA 7-1. Incidencia y tasa de letalidad de ciertas micosis invasivas

Patógeno	N.° de casos por millón y año — Incidencia	Tasa de letalidad (%) en primer episodio
Candida spp.	72,8	33,9
	65 5	
Coccidioides immitis	**15,3**	11,1
Especies de *Aspergiüus*	12,4	23,3
Histoplasma capsulatum	**7,1**	21,4
Agentes de la cigomicosis	**1,7**	**30**
Agentes de la hialohifomicosis	1,2	14,3
Agentes de la feohifomicosis	**1**	**0**
Sporothrix schenckii	**<1**	**20**
Malassezia fúrfur	**<1**	**0**
Total	178,3	22,4

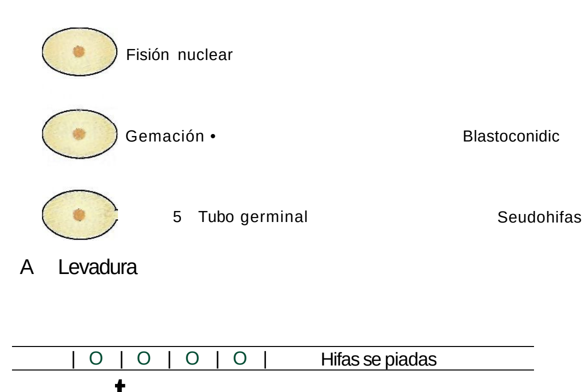
Modificado de Rees y cois. (1998).

TABLA 7-2. Incidencia acumulada de ciertas micosis invasivas

Micosis	Incidencia por millón y año CPHA* 1980-1982	CDC[f] 1992-1993	NHDS* 1996
Candidiasis	2,6	72,8	228,2
Histoplasmosis	13,9	7,1	13,6
Aspergilosis	8,4	12,4	34,3
Criptococosis	4	65,5	29,6

*CPHA, *CommIssion on Hospital and Profesional Activities* (Reingold y cois., 1986).
[f] CDC, *Centers for Disease Control* (Rees y cois., 1998).
* NHDS, *National Hospital DIscharge Survey* (Wilson y cois., 2002).

producen colonias redondeadas, pálidas o mucoides en las placas de agar. Por su parte, las formas miceliales son microorganismos pluricelulares formados por unas estructuras tubulares semejantes a hebras conocidas como **hifas** (véase figura 7-2) cuyos extremos se alargan mediante un proceso denominado extensión apical. Las hifas pueden ser **cenocíticas** (huecas y multinucleadas) o **septadas** (divididas por tabiques) (véase figura 7-2). El conjunto de hifas conforma una estructura semejante a un tapete llamada **micelio.** A menudo, las colonias formadas por las formas miceliales se describen como filamentosas, vellosas o lanosas. Cuando crecen en agar o sobre la superficie de otros medios sólidos, las formas miceliales producen unas hifas, denominadas **hifas vegetativas,** que crecen por encima o por debajo de la superficie del medio de cultivo, así como hifas que se proyectan por encima de la superficie y se conocen como **hifas aéreas.** Las hifas aéreas pueden producir unas estructuras especializadas, las **conidias** (elementos de reproducción asexual) (figura 7-3). Las conidias se transmiten fácilmente por el aire y se encar-



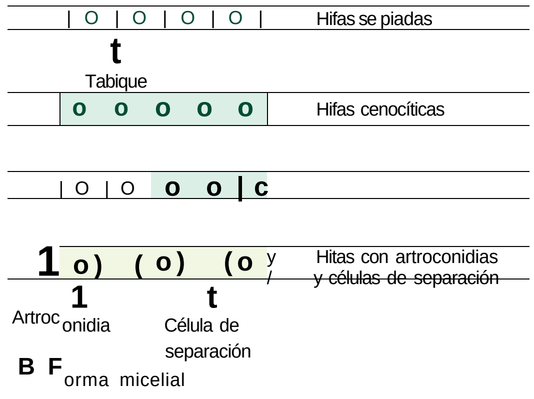
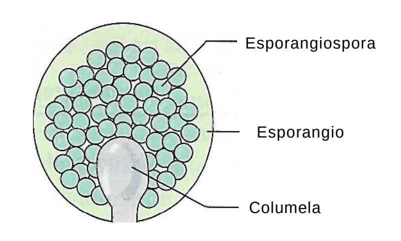
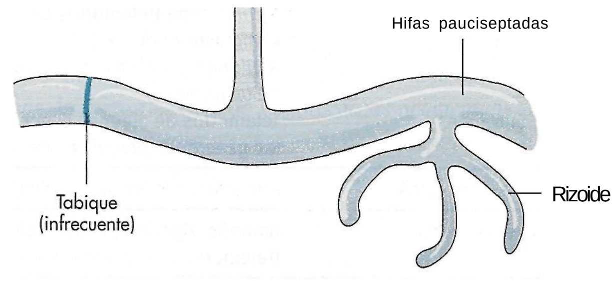
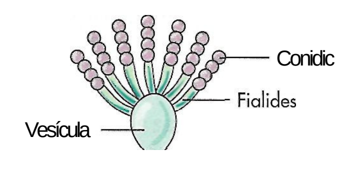


FIGURA 7-2. Morfología de las células fúngicas. A Células de levadura que se reproducen mediante fisión nuclear y formación de blastoconidias. Se muestra la elongación de las levaduras de gemación para formar seudohifas, al igual que la formación de un tubo germinal. B. Tipos de hifas observados en distintas especies de hongos miceliales.







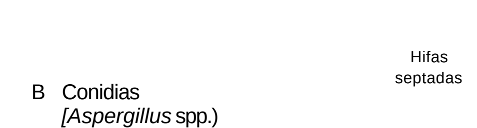


FIGURA 7-3. Ejemplos de formación de esporas asexuales y estructuras asociadas observadas en un cigomiceto (A) y en un *Aspergillus* spp. **(B).**

gan de la diseminación del hongo. La morfología, el tamaño y ciertas características del desarrollo de las conidias permiten asignar un hongo a un género y una especie concreta. Muchos hongos de importancia médica se denominan **dimórficos** por su capacidad de existir tanto en forma de micelio como de levadura.

Casi todos los hongos son aerobios, aunque algunos son anaerobios (fermentadores) facultativos y otros son anaerobios estrictos. En cuanto a su metabolismo, los hongos son heterótrofos y versátiles desde el punto de vista bioquímico; producen metabolitos primarios (como ácido cítrico, etanol, glicerol) y secundarios (p. ej., antibióticos [penicilina], amanitotoxina, aflatoxinas). En comparación con las bacterias, los hongos son seres de crecimiento lento cuyos tiempos de duplicación celular alcanzan horas en lugar de minutos.

La tabla 7-3 muestra una clasificación taxonómica simplificada que recoge las cinco clases de hongos de relevancia médica. Se sabe que unos 200 de los cientos de miles de hongos identificados producen enfermedad en el ser humano, aunque esta cifra parece incrementarse con el paso del tiempo.

Los hongos se reproducen mediante la formación de esporas, las cuales pueden ser sexuales (lo que implica un proceso de meiosis precedido por la fusión del protoplasma y los núcleos de dos cepas compatibles) o asexuales (lo que únicamente implica procesos de mitosis). Los hongos pertenecientes a las clases cigomicetos, ascomicetos, archiascomicetos y basidiomicetos producen tanto esporas sexuales como asexuales (tabla 7-4). La forma del hongo que produce las primeras se denomina **telemorfo,** mientras que la forma que genera estas últimas se conoce como **anamorfo.** El hecho que el telemorfo y el anamorfo de un mismo hongo posean nombres diferentes (p. ej., *Ajellomyces capsulatum* [telemorfo] e *Histoplasma capsulatum* [anamorfo]) genera confusión en los profesionales ajenos al ámbito de la micología.

El grupo más amplio de hongos que provoca infecciones en el ser humano, los **Deuteromicetos** (véase tabla 7-4), no

TABLA 7-3. Hongos de importancia médica (reino Hongos)

Designación taxonómica	Género(s) representativo^)	Enfermedad en el ser humano
Clase: Cigomicetos		
Orden: Wlucorales	*Rhizopus, Mucor, Absidla, Saksenaea*	Cigomicosis: oportunista en pacientes con diabetes, leucemia, quemaduras graves o desnutrición; infecciones rinocerebrales.
Orden: Entomophthorales	*Basidiobolus, Conidloboius*	Cigomicosis: infecciones subcutáneas y gastrointestinales
Clase: Ascomicetos		
Orden: Endomycetales	*Saccharomyces, Pichia*	Diversas micosis
Orden: Onygenales	*Arthroderma* (telemorfos de *Trichophyton* y *Microsporum)*	Dermatofitosis
	Ajellomyces (telemorfos de *Histoplasma* y *Blastomyces)*	Micosis sistémicas
Orden: Eurotiales	Telemorfos de algunas especies de los géneros *Aspergillus* y *Penicillium*	Aspergilosis; hialohifomicosis
Clase: Archiascomicetos	*Pneumocystis jiroveci (carinii)*	Neumonía
Clase: Basidiomicetos	*Amonita, Agarlcus, Filobasidiella* (telemorfo de *Cryptococcus neoformans)*	Intoxicación por setas; criptococosis
Clase: Deuteromicetos		
Orden: Cryptococcales	Levaduras imperfectas: *Candida, Cryptococcus, Tríchosporon, Malassezia*	Diversas micosis
Orden: Monüiales		
Familia: Moniliaceae	*Epidermophyton, Coccidioides, Paracoccidioides, Sporothríx, Aspergillus*	Diversas micosis
Familia: Dermatiaceae	*Phlalophora, Fonsecaea, Exophiala, Wangiella, Bipolaris, Alternaría*	Cromoblastomicosis, micetoma y feohifomicosis

Adaptado de Fromtiing et al (2003).

TABLA 7-4. Características biológicas, morfológicas y reproductivas de los hongos patógenos

Clase de microorganismo	Géneros representativos	Morfología	Reproducción
Cigomicetos	*Rhizopus, Mucor, Absidia, Basidiobolus*	Anchas hifas cenocíticas de pared delgada, 6-25 u,m, con lados no paralelos; esporas en el interior de un esporangio; unas estructuras radiculiformes llamadas rizoides son características de algunos géneros	Asexual: producción de esporangiosporas en el interior de esporangio Sexual: producción de cigosporas formadas por fusión de cepas compatibles
Ascomicetos	*Saccharomyces,* algunas especies del género *Aspergillus, Histoplasma, Trichophyton*	Levaduras de gemación, hifas septadas, esporas (conidias) en el interior de conidióforos	Asexual: producción de conidias Sexual: ascosporas formadas en una estructura especializada denominada ascus
Archiascomicetos	*Pneumocystis*	Formas tróficas y estructuras tipo quiste	Asexual: fisión binaria Sexual: fusión de cepas compatibles para formar un cigoto; compartimentalización de las esporas en el interior del quiste
Basidiomicetos	*Filobasidiella* (forma sexual de *Cryptococcus neoformans)*	Hifas que producen basidiosporas (no observadas en la naturaleza ni en pacientes)	Sexual: fusión de núcleos compatibles seguida de meiosis para formar basidiosporas
Deuteromicetos	*Candida, Cryptococcus, Coccidioides, Aspergillus, Bipolaris*	Levaduras de gemación, hifas septadas, seudohifas, conidias asexuales contenidas en estructuras especializadas o en el interior de la hifa	Asexual: producción de conidias por gemación a partir de una célula madre o un fragmento de hifa Sexual: no se ha identificado

produce esporas sexuales conocidas. Sin embargo, en la práctica clínica se acostumbra a referirse al microorganismo por su designación asexual independientemente de la capacidad de producción de esporas sexuales, ya que la fase anamórfica (asexual) se aísla a partir de las muestras clínicas y la fase telemórfica (sexual) aparece tan sólo en las condiciones extremadamente especializadas de los cultivos *in vitro.*

Las esporas asexuales se componen de dos tipos generales: **esporangiosporas** y **conidias.** Las esporangiosporas son unas esporas asexuales producidas y contenidas en una estructura llamada **esporangio** (véase figura 7-3) que caracterizan a algunos géneros pertenecientes a la clase cigomicetos, como *Rhizopus* y *Mucor* spp. Las conidias son esporas asexuales que se encuentran en estructuras especializadas, como sucede en los géneros *Aspergillus* (véase figura 7-3) y *Peniállium,* y en los dermatofitos.

CIGOMICETOS

Los cigomicetos son hongos miceliales que forman hifas cenocíticas separadas por un pequeño número de tabiques. Los cigomicetos producen cigosporas sexuales tras la fusión de dos gametangios compatibles. Las esporas asexuales del orden Mucorales (véase tabla 7-3) se encuentran en el interior de los esporangios (esporangiosporas). Los esporangios se localizan en el extremo de unos **esporangióforos** que terminan en una dilatación bulbosa conocida como **cohimela** (véase figura 7-3). La presencia de estructuras semejantes a raíces, llamadas **rizoides,** resulta de utilidad para identificar un género específico de los Mucorales. La mayoría de los cigomicetos de importancia clínica pertenece a este orden. El otro orden, los Entomophthorales, aparece con una menor frecuencia y engloba los géneros *Basidiobolus* y *Conidiobolus.* Estos microorganismos producen cigomicosis subcutánea tropical. Cada espora asexual se dispone en el extremo de un corto esporóforo, del que es expulsada cuando ha madurado.

ASCOMICETOS

Los ascomicetos incluyen tanto formas levaduriformes (p. ej., **Saccharomycetes)** como miceliales. Las hifas presentan tabiques y las esporas asexuales se forman a partir de células conidiógenas localizadas en los conidióforos. La espora sexual de los ascomicetos es la ascospora, la cual se desarrolla en el interior de un saco o **ascus.**

ARCHIASCOMICETOS

La clase archiascomicetos es una nueva clase creada recientemente para incluir un microorganismo, *Pneumocystis carimi,* que anteriormente se había considerado un protozoo. La reclasificación de *Pneumocystis* se basó en la existencia de indicios moleculares que sugerían una estrecha relación con el ascomiceto *Schizosacchawmyces pombe.* Los estudios moleculares realizados posteriormente han clasificado las cepas obtenidas en el ser humano como *Pneumocystis jiroveci.* El microorganismo se desarrolla en una forma trófica vegetativa que se reproduce asexualmente mediante fisión binaria. La fusión de dos individuos de cepas compatibles origina un quiste esférico que contiene ocho esporas en su estado de madurez.

BASIDIOMICETOS

Los basidiomicetos rara vez se encuentran en la clínica. El único patógeno humano conocido es *Filobasidiella neoformans,* la forma sexual de *Cryptococcus neoformans.* La espora sexual de los basidiomicetos es la basidiospora, caracterizada por la extensión a partir de una estructura en forma de bastón, el basidio.

DEUTEROMICETOS

La clase deuteromicetos comprende tanto formas levaduriformes como miceliales que comparten la ausencia de un estadio sexual. Muchos de los hongos patógenos para el ser humano pertenecen a esta clase. Por lo general, los microorganismos presentan hifas tabicadas y producen conidias a partir de conidióforos y células conidiógenas. Las levaduras se reproducen por gemación, mientras que las formas miceliales forman conidias por un proceso biástico (gemación) o tálico, en el que algunos segmentos de las hifas se fragmentan en células individuales o **artroconidias.** La identificación a nivel de género y especie se basa, en parte, en la evaluación microscópica del desarrollo de la conidia a partir de la célula conidiógena.

Clasificación de las micosis humanas

Junto a la clasificación taxonómica formal de los hongos, las micosis pueden clasificarse en función del tejido infectado y las características específicas de cada grupo de microorganismos. Este sistema de clasificación permite distinguir micosis superficiales, cutáneas y subcutáneas, micosis endémicas y micosis oportunistas (tabla 7-5).

MICOSIS SUPERFICIALES

Las micosis superficiales son infecciones de la capa queratinizada de la piel y el cabello. No son destructivas y tan sólo revisten importancia desde el punto de vista estético. La infección clínica conocida como pitiriasis versicolor se caracteriza por la decoloración o despigmentación y descamación de la piel. La tina negra produce lesiones maculares de color marrón a negro localizadas fundamentalmente en las palmas de las manos. Las entidades clínicas llamadas piedra blanca y piedra

TABLA 7-5. Clasificación de las micosis humanas y agentes etiológicos representativos

Micosis superficiales	Micosis cutáneas y subcutáneas	Micosis endémicas	Micosis oportunistas
Piedra negra	Dermatofitosis	Blastomicosis	Aspergilosis
Piedraia hortae	Género *Microsporum*	*Blastomyces dermatitidis*	*Aspergillus fumigatus*
Tina negra	Género *Trichophyton*	Histoplasmosis	*A. flavus*
Phaeoannelomyces wernickü	*Epidermophyton floccosum*	*Hlstoplasma capsulatum*	*A. niger*
Pitiriasis versicolor	Tina ungueal	Coccidioidomicosis	*A. terreus*
Malassezia fúrfur	Género *Trichophyton*	*Coccidioides immitis*	Candidiasis
Piedra blanca	*E. floccosum*	Penicilosis	*Candida albicans*
Género *Tríchospora*	Onicomicosis	*Penicillium marneffei*	*C. glabrata*
	Género *Candida*	Paracoccidloidomicosis	*C. parapsilosis*
	Género *Aspergillus*	*Paracoccidioides brasiliensis*	*C. tropicalis*
	Género *Trichosporon*		Criptococosis
	Género *Geotrichum*		*Cryptococcus neoformans*
	Queratitis micótica		Tricosporonosis
	Género *Fusarium*		Género *Trichosporon*
	Género *Aspergillus*		Hialohifomicosis
	Género *Candida*		Género *Acremonium*
	Cromoblastomicosis		Género *Fusarium*
	Género *Cladosporium*		Género *Paecilomyces*
	Género *Fonsicaea*		Género *Scedosporium*
	Género *Phialophora*		Cigomicosis
			Género *Rhizopus*
			Género *Mucor*
			Género *Absidia*
			Feohifomicosis
			Género *Alternaría*
			Género *Curvularía*
			Género *Bipolarís*
			Género *Wangiella*
			Neumocistosis
			Pneumocystis jiroveci

negra afectan al cabello y se caracterizan por la aparición de nodulos formados por hifas a lo largo del tallo del cabello. Entre los hongos asociados a estas infecciones superficiales se encuentran *Malassezia fúrfur, Phaeoannelomyces (Exophiala) werneckii, Piedraia hortae* y *Trichosporon* spp.

MICOSIS CUTÁNEAS

Las micosis cutáneas son infecciones de la capa queratinizada de la piel, el cabello y las uñas. Estas infecciones pueden provocar una respuesta inmunitaria y tornarse sintomáticas. Como signos y síntomas cabe citar el prurito, la descamación, la rotura del cabello, la aparición de lesiones anulares en la piel y el engrosamiento y pérdida de coloración de las uñas. Los dermatofitos se incluyen en el género *Trichophyton, Epidermophyton* y *Microsporum*. Las infecciones de la piel causadas por estos microorganismos se denominan dermatofitosis. La tina ungueal se refiere a la infección de los dedos del pie por estos patógenos. Las onicomicosis engloban infecciones de las uñas producidas tanto por los dermatofitos como por hongos no dermatofíticos, como los géneros *Candida* y *Aspergillus.*

MICOSIS SUBCUTÁNEAS

Las micosis subcutáneas afectan a las capas más profundas de la piel, como la córnea, el músculo y el tejido conjuntivo, y comprenden un amplio espectro de hongos diversos desde el punto de vista taxonómico. El hongo logra acceder a los tejidos profundos, generalmente por un traumatismo, y se mantiene localizado; se asocia a la formación de abscesos, úlceras de evolución tórpida y fístulas abiertas. El sistema inmunitario del anfitrión reconoce el hongo y provoca una destrucción hística variable y, a menudo, hiperplasia epiteliomatosa. Las infecciones pueden deberse a formas miceliales hialinas, como los géneros *Acremonium* spp. y *Fusarium* spp., así como a hongos dermatiáceos o pigmentados, como los géneros *Alternaria Cladosporium* y *Exophiala* (feohifomicosis, cromoblastomicosis). Las micosis subcutáneas tienden a ser localizadas y rara vez se diseminan a nivel sistémico.

MICOSIS ENDÉMICAS

Las micosis endémicas son infecciones producidas por los hongos patógenos dimórficos clásicos *Histoplasma capsula-*

tum, Blastomyces dermatitidis, Coccídíoídes immitís y *Paracoccidioides brasiliensis.* Estos hongos presentan dimorfismo térmico (esto es, se desarrollan como levaduras a una temperatura de 37 °C o bien como formas miceliales a 25 °C) y generalmente se restringen a ciertas regiones geográficas en *la* que ocupan un nicho ecológico o ambiental determinado. Con frecuencia, las micosis endémicas se conocen como **micosis sistémicas,** ya que los microorganismos son patógenos verdaderos que pueden causar infección en sujetos sanos. Recientemente se ha añadido el hongo dimórfico *Penicillium marneffei* al listado de patógenos causantes de micosis endémicas. Todos estos microorganismos producen una infección primaria en el pulmón con ulterior diseminación a otros órganos y tejidos.

MICOSIS OPORTUNISTAS

Las micosis oportunistas son infecciones producidas por hongos que normalmente se desarrollan como comensales en el ser humano o de forma libre en el medio ambiente. Exceptuando a *Cryptococcus neoformans,* estos microorganismos poseen una virulencia baja o limitada y provocan infecciones en sujetos debilitados, inmunodeprimidos o portadores de prótesis implantadas o catéteres vasculares. Casi todos los hongos pueden actuar como patógenos oportunistas, y la lista de estos patógenos se amplía cada año. Los patógenos oportunistas más frecuentes son algunas levaduras pertenecientes al género *Candida, Cryptococcus neoformans,* varias especies del hongo lamentoso *Aspergillus* y *Pneumocystis jiroveci. Cryptococcus neoformans* suele considerarse un patógeno «sistémico» debido a su virulencia inherente. Aunque este microorganismo puede provocar infecciones en sujetos con un sistema inmunitario normal, aparece más a menudo como patógeno oportunista en la población inmunodeprimida.

Resumen

Debido al número cada vez mayor de sujetos con riesgo de presentar una micosis, los médicos deben «pensar en hongo» cuando se enfrenten a una posible infección. El listado de patógenos fúngicos demostrados es amplio, y hoy en día no se pueden ignorar ni descartar los hongos como «contaminantes» o carentes de significación clínica cuando se aislan en una muestra clínica. También está claro que el pronóstico y la respuesta al tratamiento puede depender del tipo de hongo responsable de la infección y del estado inmunológico del anfitrión. En consecuencia, el médico ha de familiarizarse con los diversos hongos y sus características epidemiológicas y patogénicas, así como con los abordajes diagnósticos y terapéuticos más adecuados para cada uno de ellos. Estas cuestiones se tratarán detalladamente en los siguientes capítulos de acuerdo con el esquema de clasificación descrito en la tabla 7-5.

PREGUNTAS

1. ¿En qué se diferencian los hongos de las bacterias (tamaño, núcleo, citoplasma, membrana plasmática, pared celular, fisiología, tiempo de generación)?
2. ¿En qué se diferencian las membranas plasmáticas de los hongos de las de otras células eucariotas (p. ej., de mamífero)?
3. ¿Cuál es la diferencia existente entre una levadura y una forma micelial?
4. ¿Qué significan los términos *anamorfo* y *telemorfo,* y por qué motivo revisten importancia?

Bibliografía

Fromtling RA, Rhodes JC, Dixon DM: Taxonomy, classification, and morphology of the fungi. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Rees JR et al: The epidemiológica! features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay Área, 1992-1993: Results of population-based laboratory active surveillance, *Clin Infect* Dis27:1138-1147,1998.

Rheingold AL et al: Systemic mycoses in the United States, 1980-1982, *JMedVet Mycol* 24:433-436, 1986.

Wilson LS et al: The direct cost and incidence of systemic fungal infections, *Valué Health* 5:26-34, 2002.



En este capítulo se ofrece una introducción a la clasificación y la fisiología de los parásitos. Mediante este breve resumen se pretende facilitar al lector la comprensión de las interrelaciones existentes entre los parásitos, su epidemiología y modo de transmisión de las enfermedades, las enfermedades específicas que provocan y sus posibilidades de prevención y control. Se ha intentado deliberadamente simplificar la taxonomía utilizándola para estudiar las principales divisiones relacionadas con la parasitología médica: en concreto, protozoos intestinales y urogenitales, protozoos he-áticos y tisulares, nematodos, trematodos y cestodos.

Importancia de los parásitos

La parasitología médica estudia los animales invertebrados jipaces de provocar enfermedades en el ser humano y otros animales. Aunque las enfermedades parasitarias son consideradas a menudo como «tropicales» y, por tanto, de escasa importancia para los médicos que trabajan en los países desarrollados y de clima templado, resulta evidente que el mundo se está convirtiendo en un sitio cada vez más pequeño y que es fundamental que los médicos conozcan bien las enfermedades causadas por parásitos. Es asombrosa la importancia global de las parasitosis, así como el número de muertes asociadas a ellas; en consecuencia, este tema debe preocupar a todos los profesionales sanitarios (tabla 8-1). Cada vez es mayor el número de turistas, misioneros, voluntarios de ONG y otras personas que visitan y trabajan durante largos períodos de tiempo en partes remotas y exóticas del planeta. Por tanto, estas personas presentan riesgo de contraer parasitosis *y* otro tipo de infecciones que en la actualidad son infrecuentes en EE.UU. y otros países desarrollados. Otro grupo de pacientes infectados es el conjunto cada vez mayor de refugiados procedentes de países subdesarrollados. Finalmente, los graves problemas de inmunodepresión asociados a los avances de los tratamientos médicos (p. ej., trasplantes de órganos), así como los relacionados con las personas infectadas por el virus de la inmunodeflciencia humana (VIH), suponen un destacado riesgo de infección por algunos parásitos. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, los médicos y el personal de laboratorio deben ser conscientes de la posibilidad de encontrarse con enfermedades parasitarias y recibir formación para solicitar, realizar e interpretar las pruebas de laboratorio adecuadas que sirvan de ayuda en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

Clasificación y estructura

Los parásitos del ser humano se clasifican en el reino Animal y se separan en dos subreinos, Protozoa y Metazoa (tabla 8-2). En la clasificación de los parásitos se tiene en cuenta la morfología de las estructuras intracitoplásmicas, como el núcleo, el tipo de orgánulos de locomoción y el modo de reproducción (tabla 8-3). Los protozoos son animales en los que todas las funciones vitales se llevan a cabo en el interior de una sola célula. En cambio, los metazoos son animales pluricelulares en los que las funciones vitales tienen lugar en estructuras celulares organizadas en tejidos y sistemas orgánicos.

Protozoos

Los protozoos son microorganismos sencillos cuyo tamaño oscila entre 2 y 100 m*m*. Su protoplasma está envuelto por una membrana celular y alberga numerosos orgánulos, como un núcleo unido a membrana, retículo endoplásmico, gránulos de almacenamiento de alimentos y vacuolas contráctiles y digestivas. El núcleo contiene cromatina dispersa o formando cúmulos y un cariosoma central. Los órganos de movilidad comprenden desde simples extrusiones citoplásmi-

cas o seudópodos hasta estructuras más complejas, como los flagelos y los cilios. El subreino Protozoa incluye siete tipos o subgrupos principales, cuatro de los cuales tienen interés en la parasitología médica.

SARCOMASTIGOPHORA

El tipo Sarcomastigophora está formado por las amebas (subtipo Sarcodina) y los flagelados (subtipo Mastigophora). Mientras que la locomoción en las amebas se consigue mediante la extrusión de seudópodos («falsos pies»), los flagelados se desplazan moviendo sus flagelos a modo de látigo. El número y la posición de los flagelos puede variar en gran medida de una especie a otra. Además, algunas estructuras especializadas asociadas a los flagelos ocasionan una morfología característica que, en ocasiones, es útil para la identificación a nivel de especie.

TABLA 8-1. Estimación de enfermedades a nivel mundial causadas por infección parasitaria

Infección	Cantidad de enfermedades en DALY	Muertes (miles)*
Malaria	42.280	1124
Filariosis linfática	5644	0
Leishmaniasis	2357	59
Anquilostoma	1825	—
Esquistosomiasis	1760	15
Trichuriasis	1649	—
Tripanosomiosis africana	1598	50
Ascariasis	1181	—
Oncocercosis	987	0
Enfermedad de Chagas	649	13

Adaptado de Edwards G, Krishna S: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in trie treatment of parasite ¡nfections. *Eur J Clin Microbio! infect Dis* 23:233-242,2004.

DALY, años de vida ajustados por incapacidad (número de años de vida en estado sano perdidos como consecuencia de la muerte prematura y la incapacidad).

*Se ofrecen los datos de mortalidad disponibles.

CILIOPHORA

El tipo Ciliophora está integrado por los ciliados e incluye diversas especies tanto simbióticas como de vida independiente. En los ciliados, la locomoción implica el movimiento coordinado de unas hileras de estructuras piiiformes conocidas como «cilios». Aunque los cilios son semejantes a los flagelos desde el punto de vista estructural, por regla general son más cortos y numerosos. Asimismo, algunos ciliados son multinucleados. El único ciliado parásito del ser humano, *Balantidium coli*, contiene dos núcleos: un macronúcleo grande y un micronúcleo pequeño.

APICOMPLEXA

A los microorganismos del tipo Apicomplexa se les conoce también como esporozoos o coccidios. Estos microorganismos unicelulares presentan en su extremo apical un sistema de orgánulos que produce sustancias que favorecen su penetración a en las células del organismo anfitrión, convirtiéndose en parásitos intracelulares.

MICROSPORA

Los microorganismos del tipo Microspora se clasificaron junto a los esporozoos (Apicomplexa). Estos microorganismos son pequeños parásitos intracelulares con una estructura muy distinta a la de los microorganismos del tipo Apicomplexa. Se caracterizan por la estructura de sus esporas, las cuales poseen un complejo mecanismo tubular de extrusión (túbulo polar) utilizado para inyectar en las células anfitrionas el material infeccioso (esporoplasma).

TABLA 8-2. Parásitos con importancia en medicina (Reino Animal)

Subreino	Tipo	Microorganismos
Protozoos	Sarcomastigophora	Amebas, flagelados
	Ciliophora	*Ciliados*
	Apicomplexa	*Esporozoos, coccidios*
	Microspora	*Microsporidios*
Metazoos	Nematelmintos	Ascárides
	Platelmintos	Platelmintos
	Trematodos	Duelas
	Cestodos	Tenias
	Artrópodos	
	Chilopoda	Ciempiés
	Pentastomida	Pentastomida
	Crustáceos	Cangrejo, cangrejo de río, langostino, copépodos
	Arácnidos	Ácaros, garrapatas, arañas, escorpiones
	Insectos	Mosquitos, moscas, piojos, pulgas, avispas, hormigas, escarabajos, polillas, cucarachas, chinches

TABLA 8-3. Características biológicas, morfológicas y fisiológicas de los parásitos patógenos

Clase del microorganismo	Morfología	Reproducción	Microorganelos de locomoción	Respiración	Nutrición
Protozoos					
Ameba	Unicelulares; formas: quiste y trofozoíto	Fisión binaria	Seudópodos	Anaerobios facultativos	Asimilación por pinocitosis o fagocitosis
i-lagelados	Unicelulares; formas: quiste y trofozoíto; posiblemente intracelular	Fisión binaria	Flagelos	Anaerobios facultativos	Difusión simple o ingestión a través de citostoma, pinocitosis o fagocitosis
Ciliados	Unicelulares; formas: quiste y trofozoíto	Fisión binaria o conjugación	Cilio	Anaerobios facultativos	Ingestión a través de citostoma, vacuola alimentaria
Coccidia	Unicelulares; frecuentemente intracelulares; formas múltiples, como trofozoítos esporozoítos, quistes (ooquistes), gametos	Esquizogonia y esporogonia	Ninguno	Anaerobios facultativos	Difusión simple
Microsporidios	Formas intracelulares obligadas; esporas y células pequeñas y simples	Fisión binaria, esquizogonia y esporogonia	Ninguno	Anaerobios facultativos	Difusión simple
Helmintos					
Nematodos	Pluricelulares; lisos, fusiformes, tracto alimentario tubular; posibilidad de dientes o placas de fijación	Sexos separados	Ningún organelo aislado; motilidad muscular activa	Adultos: habitualmente anaerobios; larvas: posiblemente aerobios	Ingestión o absorción de líquidos corporales, tejidos o contenido del tracto digestivo
Tremátodos	Pluricelulares; laminiformes con ventosas oral y ventral, tracto alimentario ciego	Hermafroditas (el grupo Schistosoma presenta sexos separados)	Ningún organelo aislado; motilidad muscular dirigida	Adultos: habitualmente anaerobios	Ingestión o absorción de líquidos corporales, tejidos o contenido del tracto digestivo
Cestodos	Pluricelulares; cabeza con cuerpo segmentado (proglótides); ausencia de tracto alimentario; cabeza equipada con gancho y/o ventosas de fijación	Hermafroditas	Ningún organelo aislado; habitualmente fijación a mucosa, posible motilidad muscular (proglótides)	Adultos: habitualmente anaerobios	Absorción de nutrientes a partir del intestino
Artrópodos					
Chilopoda	Largos; numerosas patas; cabeza y tronco característicos; pinzas con veneno en el 1er segmento	Sexos separados	Patas	Aerobios	Carnívoros

(Continúa)

¿SfcisaíSsiiíS^-Si:::-:^

TABLA 8-3. Características biológicas, morfológicas y fisiológicas de los parásitos patógenos *(cont.)*

Clase del microorganismo	Morfología	Reproducción	Microorganelos de locomoción	Respiración	Nutrición
Pentastomida	Similares a gusanos; forma cilíndrica o aplanada; dos regiones corporales definidas; órganos para la digestión y la reproducción; sin sistemas circulatorio y respiratorio	Sexos separados	Motilidad muscular dirigida	Aerobios	Ingestión de tejidos y líquidos corporales
Crustáceos	Caparazón externo y duro; un par de mandíbulas; cinco pares de patas bifurcadas	Sexos separados	Patas	Aerobios	Ingestión de tejidos y líquidos corporales, carnívoros
Arácnidos	Cuerpo dividido en cefalotórax y abdomen; ocho patas y dientes venenosos	Sexos separados	Patas	Aerobios	Carnívoros
Insectos	Cuerpo: cabeza, tórax y abdomen; un par de antenas; tres pares de apéndices, hasta dos pares de alas	Sexos separados	Patas, alas	Aerobios	Ingestión de tejidos y líquidos corporales

Metazoos

El subreino de los metazoos incluye a todos los animales que no son protozoos. En este texto se estudian dos grupos de microorganismos de gran importancia para el ser humano: los helmintos («gusanos») y los artrópodos (cangrejos, insectos, garrapatas, etc.).

HELMINTOS

Los helmintos son unos microorganismos pluricelulares complejos que tienen forma alargada y simetría bilateral. Su tamaño es mucho mayor que el de los parásitos protozoarios y habitualmente son macroscópicos, con un tamaño que oscila de menos de 1 mm a l m o más. La superficie externa de algunos helmintos se recubre de una cutícula protectora acelular y que puede ser lisa o bien presentar crestas, espinas o tubérculos. La cubierta protectora de los platelmintos recibe el nombre de «tegumento». Los helmintos poseen con frecuencia unas elaboradas estructuras de fijación (p. ej., ganchos, ventosas, dientes o placas). Por regla general, estas estructuras se localizan en la región anterior y pueden resultar de utilidad para clasificar e identificar a los distintos organismos (véase tabla 8-3). Los helmintos poseen unos sistemas excretor y nervioso primitivos. Asimismo, algunos helmintos poseen un tubo digestivo, aunque ninguno de ellos presenta un sistema circulatorio. Los helmintos se dividen en dos tipos: Nematoda y Platyhelminthes.

Nematodos

El tipo Nematoda comprende los nematelmintos, los cuales presentan cuerpos cilindricos. Los órganos sexuales de estos parásitos se encuentran separados en distintos individuos; estos organismos poseen un aparato digestivo completo. Los nematodos pueden ser parásitos intestinales o bien infectar la sangre y los tejidos.

Platyhelminthes

El tipo Platyhelminthes se compone de los platelmintos, los cuales presentan cuerpos aplanados en forma de lámina o de trozos de cinta. Los platelmintos pueden subdividirse en tremátodos y cestodos.

Los tremátodos poseen cuerpos en forma de hoja. En su mayor parte son hermafroditas, con presencia de órganos sexuales masculinos y femeninos en un mismo individuo. Sus sistemas digestivos son incompletos y tan sólo constan de unos tubos parecidos a sacos. Su ciclo vital es complejo; los caracoles actúan como anfitriones intermedios primarios, y otras plantas o animales acuáticos funcionan como anfitriones intermedios secundarios.

Los cestodos (o tenias) se caracterizan por cuerpos formados por cintas de proglótides o segmentos. Todos son hermafroditas y carecen de sistema digestivo; la nutrición se realiza por absorción a través de las paredes corporales. Mientras que los ciclos vitales de algunos cestodos son sencillos y direc-

tos,otros son complejos y requieren la existencia de uno o más ;r£:riones intermedios.

i'TRÓPODOS

É nro Arthropoda comprende el mayor grupo de animales del ; Í ^ O Animal. Los artrópodos son microorganismos plurice- _^res complejos que pueden producir de forma directa una : zíermedad invasiva o superficial (infestación) o bien de manera indirecta a través de anfitriones intermedios y vectores de numerosos agentes infecciosos (p. ej., protozoos y metazoos) (tabla 8-4). Asimismo, la intoxicación secundaria a la mordedura y picadura de los artrópodos puede provocar la aparición en el ser humano de unas reacciones adversas que comprenden desde reacciones locales de tipo alérgico y de hipersensibilidad hasta el *shock* anafiláctico grave y la muerte. Existen cinco principales clases de artrópodos (véase tabla 8-2).

TABLA 8-4. Transmisión y distribución de los parásitos patógenos

Microorganismo	**Forma infecciosa**	**Mecanismo de transmisión**	**Distribución**
Prootozoos **intestinales**			
Entamoeba histolytica	Quiste/trofozoíto	Indirecta (feco-oral) Directa (venérea)	Mundial
Giardia lamblia	Quiste	Vía feco-oral	Mundial
Dientamoeba fragilis	Trofozoíto	Vía feco-oral	Mundial
Balantidium coli	Quiste	Vía feco-oral	Mundial
Isospora belli	Ooquiste	Vía feco-oral	Mundial
Cryptosporídium spp.	Ooquiste	Vía feco-oral	Mundial
Enterocytozoon bieneusi	Espora	Vía feco-oral	Norteamérica, Europa
Protozoos **urogenitales**			
Trichomonas vaginalis	Trofozoíto	Directa (venérea)	Mundial
Protozoos de sangre y tejidos			
Naegleria spp. y *Acanthamoeba* spp.	Quiste/trofozoíto	Inoculación directa, inhalación	Mundial
Plasmodium spp.	Esporozoíto	Mosquito Anopheles	Reglones tropicales y subtropicales
Babesia spp.	Cuerpo piriforme	Garrapata Ixodes	Norteamérica, Europa
Toxoplasma gondii	Ooquistes y quistes hísticos	Vía feco-oral, ingestión de carne	Mundial
Leishmania spp.	Promastigote	Mosca de arena Phlebotomus	Regiones tropicales y subtropicales
Trypanosoma cruzi	Tripomastigote	Chinche Reduvlid	Norteamérica, Centroamérlca y Sudamérica
Trypanosoma brucei	Tripomastigote	Mosca tsetse	África
Nematodos			
Enterobius vermicularis	Huevos	Vía feco-oral	Mundial
Ascaris lumbricoides	Huevos	Vía feco-oral	Áreas con sanidad deficiente
Toxocara	Huevos	Vía feco-oral	Mundial
Trichuris trichiura	Huevos	Vía feco-oral	Mundial
Ancylostoma duodenale	Larva filariforme	Penetración directa de la piel a partir de tierra contaminada	Regiones tropicales y subtropicales
Necator americanus	Larva filariforme	Penetración directa de la piel, autoinfección	Regiones tropicales y subtropicales
Strongyloídes stercoralis	Larva filariforme	Penetración directa de la piel, autoinfección	Regiones tropicales y subtropicales
Trichinella spiralis	Larva enquistada en tejidos	Ingestión de carne	Mundial
Wuchereria bañerofti	Larva (tercer estadio)	Mosquito	Reglones tropicales y subtropicales
Brugia malayi	Larva (tercer estadio)	Mosquito	Reglones tropicales y subtropicales
Loa loa	Larva filariforme	Mosca Chrysops	África
Mansonella spp.	Larva (tercer estadio)	Mordedura de mosquito o de moscas negras	África, Centroamérica y Sudamérica
Onchocerca volvulus	Larva (tercer estadio)	Mosca negra Simulium	África, Centroamérica y Sudamérica
Dracunculus medinensis	Larva (tercer estadio)	Ingestión de cíclopes Infectados	África, Asia
Dirofilaria immitis	Larva (tercer estadio)	Mosquito	Japón, Australia, EE.UU.

(Continúa)

TABLA 8-4. Transmisión y distribución de los parásitos patógenos *(cont.)*

Microorganismo	Forma infecciosa	Mecanismo de transmisión	Distribución
Trematodos			
Fasciolopsis buski	Metacercarias	Ingestión de metacercarias enquistadas en plantas acuáticas	China, sudeste asiático, India
Fasciola hepatica	Metacercarias	Metacercarias en plantas acuáticas	Mundial
Opistorchis (Clonorchis) sinensis	Metacercarias	Metacercarias enquistadas en peces de agua dulce	China, Japón, Corea, Vietnam
Paragonimus westermani	Metacercarias	Metacercarias enquistadas en crustáceos de agua dulce	Asia, África, India, Sudamérica
Schistosoma	Cercarias	Penetración directa de la piel a través de cercarias libres en el agua	África, Asia, India, Sudamérica
Cestodos			
Taenia solium	Cisticerco, huevo embrionado o proglótide	Ingestión de carne de cerdo infestada; ingestión de huevos (cisticercosis)	Países en los que se consume carne de cerdo: África, sudeste asiático, China, Sudamérica
Taenia saginata	Cisticerco	Ingestión de cisticercos en la carne	Mundial
Diphyllobothrium latum	Espargano	Ingestión de espargano en el pescado	Mundial
Echinococcus granulosus	Huevo embrionado	Ingestión de huevos a partir de perros infestados	Países con ganado ovino: Europa, Asia, África, Australia, EE.UU.
Echinococcus multilocularis	Huevo embrionado	Ingestión de huevos a partir de animales infestados, vía feco-oral	Canadá, zona septentrional de EE.UU., Europa central
Hymenolopsis nana	Huevo embrionado	Ingestión de huevos, vía feco-oral	Mundial
Hymenolopsis diminuta	Cisticerco	Ingestión de larvas de escarabajo en cereales contaminados	Mundial
Dipylidium caninum	Cisticercoide	Ingestión de pulgas infestadas	Mundial

Chilopoda

La clase Chilopoda está formada por organismos terrestres, como los ciempiés. Estos microorganismos tienen importancia médica debido a sus pinzas venenosas, las cuales pueden producir una «mordedura» dolorosa.

Pentastomida

La clase Pentastomida (pentastómidos o *tongue worms)* se compone de endoparásitos succionadores de sangre de los reptiles, aves y mamíferos. Los microorganismos adultos son parásitos cilindricos o aplanados de color blanco cuyos cuerpos poseen dos regiones diferenciadas: un cefalotórax anterior y un abdomen. Los seres humanos pueden actuar a modo de anfitriones intermedios de estos parásitos.

Crustáceos

La clase Crustácea está integrada por microorganismos acuáticos conocidos, como cangrejos, cangrejos de río, langostinos y copépodos. Varios de ellos participan como organismos anfitriones intermedios en los ciclos vitales de algunos helmintos intestinales o bien helmintos hemáticos y tisulares.

Arácnidos

La clase Arachnida engloba microorganismos terrestres conocidos, como ácaros, garrapatas, arañas y escorpiones. A diferencia de los insectos, los arácnidos carecen de alas o antenas y los adultos poseen cuatro pares de extremidades en contraposición a los tres pares presentes en los insectos. Los arácnidos tienen importancia en medicina como vectores de enfermedades microbianas (ácaros y garrapatas) o bien por tratarse de animales venenosos capaces de producir mordeduras (arañas) o picaduras (escorpiones).

Insectos

La clase Insecta está formada por microorganismos acuáticos y terrestres conocidos (p. ej., mosquitos, moscas, pulgas, piojos, chinches, avispas y hormigas). Poseen alas y antenas, y los adultos tienen tres pares de extremidades. Los insectos re-

visten importancia en medicina como vectores de enfermedades microbianas (mosquitos, pulgas, moscas, piojos y chinches) o como animales venenosos capaces de provocar picaduras (abejas, avispas y hormigas).

Fisiología y replicación

PROTOZOOS

Las necesidades nutricionales de los parásitos protozoarios suelen ser sencillas y exigen la asimilación de nutrientes orgánicos. Las amebas, los ameboflagelados y algunos otros protozoos consiguen llevar a cabo esta asimilación mediante un proceso primitivo de pinocitosis o fagocitosis de material soluble o partículas (véase tabla 8-3). El material «atrapado» de esta forma se introduce posteriormente en vacuolas digestivas. Por regla general, los flagelados y los ciliados ingieren los alimentos a través de una estructura definida, el perostoma o citostoma. Otros parásitos protozoarios, como especies intracelulares de *Microsporidia,* asimilan los nutrientes mediante un proceso de difusión simple. El material ingerido puede conservarse en granulos intracitoplásmicos o en vacuolas. Las partículas no digeridas y los productos residuales se eliminan de la célula mediante la extrusión del material en la superficie celular. En la mayor parte de los parásitos protozoarios la respiración se realiza mediante procesos anaerobios facultativos.

Para asegurar la supervivencia en condiciones ambientales duras o desfavorables, muchos parásitos protozoarios se convierten en una forma quística de menor actividad metabólica. El quiste se encuentra rodeado de una gruesa pared celular externa capaz de proteger al microorganismo de unas agresiones físicas y químicas que de otro modo resultarían mortales. La forma quística constituye una parte integral del ciclo vital de numerosos parásitos protozoarios; asimismo, en el ambiente externo facilita la transmisión del microorganismo desde un organismo anfitrión a otro. Los parásitos que no son capaces de formar quistes deben confiar en la transmisión directa de un anfitrión a otro o bien en un artrópodo vector para completar su ciclo vital (véase tabla 8-4).

Junto a la formación de quistes, muchos parásitos protozoarios han desarrollado diversos mecanismos de evasión del sistema inmunitario que les permiten responder al ataque del sistema inmunológico del organismo anfitrión por medio de una modificación continua de sus antígenos de superficie (con lo que aseguran una supervivencia continuada en el interior de aquel). Por regla general, en los protozoos la reproducción se lleva a cabo mediante fisión binaria simple (merogonia), si bien el ciclo vital de algunos protozoos (como los esporozoos) alterna ciclos de fisión múltiple (esquizogonia) con un período de reproducción sexual (esporogonia o gametogonia).

METAZOOS

Helmintos

Las necesidades nutricionales de los parásitos helmínticos se satisfacen mediante la ingestión activa de tejidos, líquidos, o ambos, del organismo anfitrión que ocasiona la consiguiente destrucción de tejidos, o bien a través de la absorción pasiva de nutrientes a partir de los líquidos adyacentes y los contenidos intestinales (véase tabla 8-3). La movilidad muscular que presentan numerosos helmintos implica un considerable gasto de energía, por lo que estos microorganismos metabolizan con rapidez los hidratos de carbono. Los nutrientes se almacenan en forma de glucógeno, el cual se encuentra a elevadas concentraciones en la mayoría de los helmintos. Al igual que ocurre con la respiración de los protozoos, en los helmintos la respiración es sobre todo de tipo anaerobio, aunque en ocasiones las formas larvarias pueden requerir oxígeno.

Una proporción significativa de las necesidades energéticas de los helmintos está dedicada al proceso de reproducción. Muchos helmintos son muy prolíficos y pueden producir hasta 200.000 descendientes diarios. Aunque en general los parásitos helmínticos ponen huevos (ovíparos), unas pocas especies pueden portar formas jóvenes (vivíparos). Las larvas resultantes son siempre distintas de los parásitos adultos desde el punto de vista morfológico y deben atravesar varios estadios de desarrollo o muda antes de llegar a la vida adulta.

En la mayor parte de los helmintos, la principal barrera de protección es la dura capa externa que los envuelve (cutícula o tegumento). Por otra parte, los helmintos pueden secretar enzimas que destruyen las células del organismo anfitrión y neutralizan los mecanismos de defensa inmunológica y celular. De modo similar a los parásitos protozoarios, algunos helmintos son capaces de modificar las propiedades antigénicas de sus superficies externas y evitar la respuesta inmunitaria del anfitrión. Ello se consigue en parte incorporando los antígenos del organismo anfitrión a la capa externa de cutícula. De este modo, el helminto evita el «reconocimiento» inmunológico y, en algunas enfermedades (p. ej., esquistosomiasis), permite incluso que el parásito sobreviva en el interior del anfitrión durante varias décadas.

Artrópodos

Los artrópodos presentan cuerpos segmentados, pares de apéndices y unos sistemas digestivo y nervioso bien desarrollados. Tienen sexos separados. La respiración se realiza a través de agallas en las formas acuáticas, y a través de estructuras tubulares en las formas terrestres. Todos los artrópodos presentan una dura cubierta de quitina que actúa como exoesqueleto.

Resumen

En la actualidad, el conocimiento de las parasitosis por parte de los médicos reviste, sin duda, una importancia mayor que

en cualquier otro momento de la historia. Hoy en día, los médicos deben estar preparados para contestar las preguntas de sus pacientes tanto acerca de la protección frente al paludismo como de los riesgos derivados del consumo de agua y frutas o verduras frescas en sus viajes a países lejanos. Los conocimientos relativos a las enfermedades parasitarias le permitirán valorar los síntomas, los signos y los períodos de incubación de sus pacientes a su regreso e iniciar el tratamiento de un posible caso de enfermedad parasitaria. También debe conocer y tener muy en cuenta los riesgos de aparición de enfermedades parasitarias en los pacientes inmunodeprimidos y en los aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La inclusión en los planes de estudio de medicina de formación adecuada sobre enfermedades parasitarias es imprescindible para los médicos entre cuyos pacientes se encuentren personas que viajan a países remotos o inmigrantes. Muchos de los parásitos con importancia en la aparición de enfermedades humanas se transmiten a través de artrópodos vectores o bien se adquieren tras el consumo de agua o alimentos contaminados. Aunque los diversos modos de transmisión y la distribución de las enfermedades parasitarias se estudiarán de forma más detallada en posteriores capítulos de este texto, la tabla 8-4 presenta un esquema general.

PREGUNTAS

1. ¿Cómo se adaptan los protozoos a unas condiciones ambientales duras?
2. ¿Qué forma morfológica es importante en la transmisión de protozoos de un organismo anfitrión a otro?
3. ¿Cómo evitan los helmintos, como los esquistosomas, la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión?
4. ¿Cómo producen los artrópodos enfermedades en el ser humano?

Bibliografía

Cox FEC: History of human parasitology, *Clin Microbiol Rev* 15:595-612,2002.
Edwards G, Krishna S: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of infections. *EurJClin Microbiol Infecí Vis* 23:233-242, 2004.
Garcia LS, editor: *Diagnostic medical parasitology,* ed 4, Washington, 2001, American Society for Microbiology.
Markell EK, John DT, Krotoski WA, editors: *Markell and Voge's medical parasitology,* ed 8, Philadelphia, 1999, WB Saunders.
Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.
Strickland GT, editors: Hunter's *Tropical medicine and emerging infectlous disease,* ed 8, Philadelphia, 2000, WB Saunders.

CAPÍTULO 9

Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano

La microbiología médica se centra en el estudio de las interacciones existentes entre los animales (principalmente el ser humano) y los microorganismos como las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos. Aunque su principal interés radica en las enfermedades causadas por estas interacciones, también debe tenerse en cuenta que los microorganismos desempeñan un papel significativo en la supervivencia del ser humano. La población comensal normal de microorganismos participa en la metabolización de los productos alimentarios, proporciona factores esenciales para el crecimiento, protege frente a las infecciones provocadas por gérmenes de alta virulencia y estimula la respuesta inmunitaria. En ausencia de estos microorganismos, la vida tal como la conocemos sería del todo imposible.

La flora microbiana presente tanto en la superficie como en el interior del organismo humano se encuentra en un continuo estado de flujo determinado por factores diversos como edad, dieta, estado hormonal, estado de salud e higiene personal. Mientras que el feto humano se desarrolla en un ambiente estéril y protegido, el recién nacido se ve expuesto a microorganismos procedentes tanto de la madre como del medio ambiente. Lo primero que colonizan los microorganismos es la piel del lactante, seguida de la bucofaringe, el aparato digestivo y otras mucosas. Asimismo, esta población de microorganismos experimenta cambios continuos durante toda la vida de una persona. Los cambios del estado de salud también pueden alterar de forma espectacular el delicado equilibrio que existe entre el ser humano y los microorganismos heterogéneos que subsisten en su interior. Por ejemplo, la hospitalización de un paciente puede hacer que microorganismos normalmente no virulentos de la bucofaringe sean sustituidos por bacilos gramnegativos (p. ej., *Klebsíella, Pseudomonas)* que invaden los pulmones y producen la aparición de una neumonía. De igual modo, la proliferación de *Clostrídium difflcile* en el aparato digestivo se encuentra controlada por las bacterias presentes en el intestino. Sin embargo, en presencia de antibióticos se elimina esta microflora indígena y *C. difficile* es capaz de proliferar y producir diarrea y colitis.

La exposición de una persona a un microorganismo puede ocasionar uno de estos tres resultados. El microorganismo puede: 1) colonizar a la persona de forma transitoria; 2) colonizarla de forma permanente, o 3) provocar una enfermedad. Es importante diferenciar entre **colonización y enfermedad** (cuadro 9-1). (Nota: Muchas personas utilizan de manera inapropiada el término *infección* como sinónimo de ambos.) Los microorganismos que colonizan al ser humano (sea durante un breve período de tiempo como horas o días [transitorio] o de forma permanente) no alteran las funciones normales del organismo. En cambio, la enfermedad aparece cuando la interacción entre el microorganismo y el ser humano ocasiona un proceso patológico que provoca daños en el anfitrión humano. Este proceso puede tener su origen en factores microbianos (p. ej., daño orgánico causado por la proliferación del microorganismo o la producción de toxinas o enzimas citotóxicas) o bien por la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión frente a la infección (p. ej., la patología de las infecciones por el coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo severo [SRAS] se debe fundamentalmente a la respuesta inmunitaria del anfitrión al virus).

La comprensión de la microbiología médica exige conocer no sólo las diferentes clases de microorganismos existentes, sino también su predisposición a causar enfermedades. Unas pocas infecciones se deben a **patógenos estrictos** (es decir, microorganismos que se asocian siempre a enfermedad en el ser humano; véase cuadro 9-1). Algunos ejemplos de patógenos estrictos y la enfermedad que provocan son *Mycobacteríum tuberculosis* (tuberculosis), *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea), *Francisella tularensis* (tularemia), género *Plasmodium* (paludismo) y el virus de la rabia (rabia). Sin embargo, la mayoría de las infecciones se deben a **patógenos oportunistas** (véase cuadro 9-1), es decir, unos microorganismos que for-

CUADRO 9-1. Términos clave

Colonización	Patógeno estricto
Enfermedad	Patógeno oportunista

CUADRO 9-2. Microorganismos que colonizan con mayor frecuencia el tracto respiratorio

Bacterias	*Peptostreptococcus*
Acinetobacter	*Porphyromonas*
Actinobacillus	*Prevotella*
Actinomyces	*Propionibacterium*
Cardiobacterium	*Staphylococcus*
Corynebacterium	*Streptococcus*
Eikenella	*Stomatococcus*
Enterobacteriaceae	*Treponema*
Eubacterium	*Veillonella*
Fusobacterium	
Haemophilus	**Hongos**
Kingella	*Candida*
Moraxella	**Parásitos**
Mycoplasma	*Entamoeba*
Neisseria	*Trichomonas*

man parte de la microflora normal del paciente (p. ej., *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida albicans).* En condiciones normales, estos microorganismos no producen enfermedad, pero sí la provocan cuando son introducidos en localizaciones no protegidas (p. ej., el torrente sanguíneo o los tejidos). Los factores específicos responsables de la virulencia de los patógenos estrictos y oportunistas se estudian en capítulos posteriores. Cuando el sistema inmunitario del paciente es defectuoso, el sujeto es más vulnerable a la enfermedad producida por patógenos oportunistas.

La población microbiana que coloniza el ser humano es numerosa y diversa. En este capítulo se estudian los microorganismos que constituyen con mayor frecuencia la microflora comensal y los asociados habitualmente a enfermedad.

Cabeza y aparato respiratorio

BOCA, OROFARINGE Y NASOFARINGE

Las vías respiratorias superiores están colonizadas por numerosos microorganismos y existen entre 10 y 100 bacterias anaerobias por cada bacteria aerobia (cuadro 9-2). Las bacterias anaerobias más frecuentes pertenecen al género *Peptostreptococcus* y a otros cocos anaerobios relacionados, *Veillonella, Actinomyces* y *Fusobacterium.* Las bacterias aerobias más frecuentes se incluyen en los géneros *Streptococcus, Haemophilus* y *Neisseria.* La proporción relativa de estos microorganismos varía según las diferentes localizaciones anatómicas; por ejemplo, la flora microbiana presente en la superficie de un diente es muy distinta de la flora salival o de la existente en los espacios subgingivales. La mayor parte de los microorganismos comunes en las vías respiratorias superiores son relativamente avirulentos y, a no ser que sean introducidos en localizaciones normalmente estériles (p. ej., senos paranasales, oído medio, cerebro), pocas veces se asocian a enfermedad. Sin embargo, también pueden aparecer microorganismos potencialmente patógenos en las vías respiratorias superiores, como *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, S. aureus, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* y Enterobacteriaceae. El aislamiento de estos microorganismos en muestras de las vías respiratorias superiores no define su patogenicidad (recuérdese el concepto de colonización frente al de enfermedad). Su participación en un proceso patológico se debe demostrar por exclusión de otros patógenos. Por ejemplo, a excepción del *Streptococcus pyogenes,* estos microorganismos rara vez ocasionan faringitis (aunque pueden ser aislados de pacientes aquejados de esta entidad). Algunos microorganismos asociados con frecuencia a infecciones sinusales son *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* y M. *catarrhalis.*

OÍDO

El microorganismo que coloniza más a menudo el oído externo es *Staphylococcus* coagulasa-negativo. En esta localización se han aislado también otros microorganismos que colonizan la piel, así como patógenos potenciales como *S. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* y especies de la familia *Enterobacteriaceae.*

OJOS

La superficie ocular está colonizada por estafilococos coagulasa-negativos, así como por microorganismos poco frecuentes que se asocian a la nasofaringe (p. ej., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Streptococcus viridans).* La enfermedad se relaciona habitualmente con *S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, N. gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, P. aeruginosa* y *Bacillus cereus.*

VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES

La laringe, la tráquea, los bronquiolos y las vías respiratorias inferiores suelen ser estériles, aunque puede tener lugar una colonización transitoria por secreciones de las vías respiratorias superiores. Por regla general, la enfermedad aguda de las vías respiratorias inferiores se debe a bacterias orales más virulentas (como *S. pneumoniae, S. aureus* y especies de la familia Enterobacteriaceae como *Klebsiella).* La aspiración crónica puede ocasionar una enfermedad polimicrobiana en la que predominan los microorganismos anaerobios, en especial *Peptostreptococcus,* cocos anaerobios relacionados y bacilos anaerobios gramnegativos. Algunos hongos como *Candida albicans* son una causa infrecuente de enfermedad en las vías respiratorias inferiores, aunque se debe demostrar la inva-

CUADRO 9-3. Microorganismos que colonizan con mayor frecuencia el tubo digestivo

Bacterias
- *Acinetobacter*
- *Actinomyces*
- *Bacteroides*
- *Bifidobacterium*
- *Campylobacter*
- *Clostrídium*
- *Corynebacterium*
- *Eubacterium*
- Enterobacteriaceae
- *Enterococcus*
- *Fusobacterium*
- *Haemophilus*
- *Helicobacter*
- *Lactobacillus*
- *Mobiluncus*
- *Peptostreptococcus*
- *Porphymmonas*
- *Prevotella*
- *Propionibacterium*
- *Pseudomonas*
- *Staphylococcus*
- *Streptococcus*
- *Veillonella*

Hongos
- *Candida*

Parásitos
- *Blastocystis*
- *Chilomastix*
- *Endolimax*
- *Entamoeba*
- *Iodamoeba*
- *Tríchomonas*

sión tisular por estos microorganismos para excluir una colonización simple. Por el contrario, la presencia de hongos dimórficos (p.ej., *Histoplasma, Coccidioides* y *Blastomyces* spp.) tiene capacidad diagnóstica debido a que en esta localización nunca se registra una colonización por estos microorganismos.

Aparato digestivo

El aparato digestivo se encuentra colonizado por microorganismos ya desde el nacimiento, y sigue albergando una variada población de microbios durante toda la existencia del organismo anfitrión (cuadro 9-3). Aunque la ingestión de alimentos y agua supone cada día una oportunidad de colonización por nuevos microorganismos, la población microbiana permanece relativamente estable a no ser que se altere el equilibrio de la microflora como consecuencia de factores exógenos, como un tratamiento antibiótico.

ESÓFAGO

Se pueden aislar levaduras y bacterias orofaríngeas, así como bacterias que colonizan el estómago, a partir de muestras del esófago. Sin embargo, aparentemente la mayoría de estos microorganismos son colonizadores temporales que no se establecen de forma permanente en esta localización. Las bacterias rara vez causan enfermedad en el esófago (esofagitis); la mayor parte de las infecciones son debidas a *Candida* spp. y a virus como el virus herpes simple o el citomegalovirus.

ESTÓMAGO

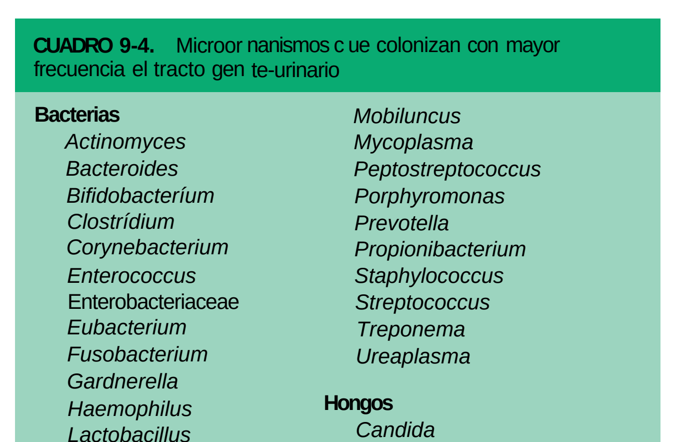
Puesto que el estómago contiene ácido clorhídrico y pepsinógeno (secretados por las células parietales y principales que tapizan la mucosa gástrica), los únicos microorganismos presentes son un pequeño número de bacterias con tolerancia a los ácidos, como las bacterias productoras de ácido láctico (géneros *Lactobacillus* y *Streptococcus)* y *Helicobacter pylorí. H. pylori* es un agente etiológico de gastritis y enfermedad ulcerosa. La población microbiana puede sufrir unas notables modificaciones tanto en número como en diversidad en los pacientes tratados con fármacos que neutralizan o disminuyen la producción de ácidos gástricos.

INTESTINO DELGADO

En contraste con la porción anterior del aparato digestivo, el intestino delgado está colonizado por numerosas bacterias, hongos y parásitos. La mayoría de estos microorganismos son anaerobios, como *Peptostreptococcus, Porphyromonas* y *Prevotella.* Aunque algunos microorganismos que causan a menudo gastroenteritis (como *Salmonella* y *Campylobacter* spp.) pueden subsistir como residentes asintomáticos a bajas concentraciones, su identificación en el laboratorio habitualmente se asocia a enfermedad. En casos de obstrucción intestinal, como tras una intervención quirúrgica abdominal, puede aparecer un trastorno denominado «síndrome del asa ciega». En estos pacientes, la estasia del contenido intestinal origina la colonización y la proliferación de los microorganismos que se encuentran normalmente en el intestino grueso, con la consiguiente aparición de un síndrome de hipoabsorción.

INTESTINO GRUESO

El intestino grueso contiene un número más elevado de microorganismos que cualquier otra localización corporal en el ser humano. Se estima que en las heces pueden existir más de 10^{n} bacterias por gramo y las bacterias anaerobias serían 1000 veces más frecuentes que las aerobias. Asimismo, en el intestino grueso pueden también residir diversas levaduras y parásitos no patógenos. Las bacterias más frecuentes pertenecen a *Bifidobacterium, Eubacterium, Bacteroides, Enterococcus* y la familia Enterobacteriaceae. *E. coli* se halla en prácticamente todos los seres humanos desde su nacimiento hasta su muerte. Aunque este microorganismo representa una proporción inferior al 1% de la población microbiana intestinal, se considera la bacteria aerobia responsable con mayor frecuencia de las enfermedades intraabdominales. De modo semejante, aunque *Bacteroides fragilis* es un miembro poco destacado de la microflora intestinal, constituye el principal microorganismo anaerobio responsable de la aparición de enfermedades intraabdominales. Por el contrario, *Eubacterium* y *Bifidobacterium* son las bacterias que se encuentran más a menudo en el intestino grueso, pero rara vez causan enfermedad. Estos microorganismos carecen de los distintos factores de virulencia presentes en *B. fragilis.*



CUADRO 9-4. Microor nanismos c ue colonizan con mayor frecuencia el tracto gen te-urinario

Bacterias	*Mobiluncus*
Actinomyces	*Mycoplasma*
Bacteroides	*Peptostreptococcus*
Bifidobacteríum	*Porphyromonas*
Clostrídium	*Prevotella*
Corynebacterium	*Propionibacterium*
Enterococcus	*Staphylococcus*
Enterobacteriaceae	*Streptococcus*
Eubacterium	*Treponema*
Fusobacterium	*Ureaplasma*
Gardnerella	
Haemophilus	**Hongos**
Lactobacillus	*Candida*

El tratamiento con antibióticos puede modificar rápidamente la población microbiana y provocar la proliferación de microorganismos resistentes a estos fármacos, como *Enterococcus, Pseudomonas* y hongos. *C. difficile* también prolifera con rapidez en esta situación y origina una patología que comprende desde la diarrea hasta la colitis seudomembranosa. Igualmente, la exposición a otros microorganismos patógenos intestinales, como *Shigella,* E. coü enterohemorrágico y *Entamoeba histolytica,* puede alterar la microflora del colon y ocasionar la aparición de enfermedades intestinales significativas.

Aparato genitourinario

En general, la porción anterior de la uretra y la vagina son las únicas localizaciones del aparato genitourinario que están colonizadas por microorganismos de manera permanente (cuadro 9-4). Aunque la vejiga urinaria puede ser colonizada de forma transitoria por bacterias que migran desde la uretra en dirección ascendente, estos microorganismos deben ser eliminados con rapidez por la actividad bactericida de las células uroepiteliales y la acción de arrastre de la orina expulsada. Las restantes estructuras del aparato urinario han de ser asimismo estériles (excepto en presencia de enfermedad o de una anomalía anatómica). De igual modo, el útero debe permanecer libre de microorganismos.

URETRA ANTERIOR

La población microbiana comensal de la uretra está formada por diversos microorganismos; los más numerosos de los cuales son los lactobacilos, los estreptococos y los estafilococos coagulasa-negativos. Estos microorganismos son relativamente avirulentos y rara vez se asocian a enfermedad en el ser humano. Por el contario, la uretra puede verse colonizada de forma transitoria por microorganismos fecales, como *Enterococcus,* miembros de la familia Enterobacteriaceae y *Candida,* todos los cuales son capaces de invadir el aparato genitourinario, multiplicarse en la orina y ocasionar enfermedades significativas. Los microorganismos patógenos, como *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* son una causa frecuente de uretritis y pueden persistir como colonizadores asintomáticos de la uretra. Independientemente de la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas, el aislamiento de estos dos microorganismos en las muestras del paciente se debe considerar significativo.

CUADRO 9-5. Microorganismos que colonizan con mayor frecuencia la piel

Bacterias	*Peptostreptococcus*
Acinetobacter	*Propionibacterium*
Aerococcus	*Staphylococcus*
Bacillus	*Streptococcus*
Clostrídium	**Hongos**
Corynebacterium	*Candida*
Micrococcus	*Malassezia*

VAGINA

La población microbiana de la vagina es muy heterogénea y se ve influida en gran medida por diversos factores hormonales. Las recién nacidas están colonizadas ya por lactobacilos desde su nacimiento, los cuales predominan durante aproximadamente 6 semanas. Después de ese período, los valores de estrógenos maternos han disminuido y la flora vaginal se modifica e incluye estafilococos, estreptococos y miembros de la familia Enterobacteriaceae. Cuando en la pubertad se inicia la producción de estrógenos, se produce otro cambio de la flora microbiana. Los lactobacilos reaparecen como microorganismos predominantes y se aislan también muchas otras bacterias, como estafilococos (*S. aureus* con una frecuencia menor que las especies coagulasa-negativas), estreptococos (incluido el estreptococo del grupo B), *Enterococcus, Gardnerella, Mycoplasma, Ureaplasma,* miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y diversas bacterias anaerobias. N. *gonorrhoeae* constituye una causa frecuente de vaginitis. En ausencia de este microorganismo, se registra un número significativo de casos cuando se altera el equilibrio de la flora bacteriana vaginal, lo que ocasiona una disminución del número de lactobacilo y un aumento de *Mobiluncus* y *Gardnerella. Trichomonas vaginalis, C. albicans* y *Candida glabrata* constituyen, igualmente agentes etiológicos destacados de vaginitis. Aunque se considera que el virus herpes simple y el papilomavirus no forman parte de la flora normal del aparato genitourinario, pueden provocar infecciones persistentes.

CUELLO UTERINO

A pesar de que el cuello uterino no suele estar colonizado por bacterias, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* son causas importantes de vaginitis. También *Actinomyces* puede provocar enfermedad en esta localización.

Piel

Aunque un gran número de microorganismos están en contacto con la superficie cutánea, este ambiente relativamente hostil no es favorable para la supervivencia de la mayoría de ellos (cuadro 9-5). Los microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en la superficie cutánea son bacterias grampositivas (p. ej., *Staphylococcus* coagulasa-negativo y, menos a menudo, *S. aureus,* corinebacterias y propionibacterias). *Clostridium perfringens* se aisla en la piel de aproximadamente el 20% de las personas sanas, y los hongos *Candida* y *Malassezia* pueden también localizarse sobre las superficies cutáneas, en especial en las localizaciones húmedas. Los estreptococos son capaces de colonizar la piel de forma transitoria, si bien los ácidos grasos volátiles producidos por las propionibacterias anaerobias resultan tóxicos para estos microorganismos. Los bacilos gramnegativos no colonizan de manera permanente la superficie cutánea debido a su excesiva sequedad (con excepción de *Acinetobacter* y algunos otros géneros menos frecuentes).

PREGUNTAS

1. ¿Cuál es la diferencia entre *colonización* y *enfermedad?*
2. Enumere ejemplos de patógenos estrictos y patógenos oportunistas.
3. ¿Qué factores regulan las poblaciones microbianas de los microorganismos que colonizan el ser humano?

Bibliografía

Balows A, Truper H: *The prokaryotes,* ed 2, New York, 1992, Springer-Verlag.

Granato P: Pathogenic and indigenous microorganisms of humans. In Murray P et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Murray P: Human microbiota. In Balows A et al: *Topley and Wílson's microbiology and microbial ínfectíons,* ed 10, London, 2005,EdwardArnold.

Murray P, Shea Y: *Pocket guide to clinical microbiology,* ed 3, Washington, 2004, American Society for Microbiology.



CAPITULO 10

Esterilización, desinfección y antisepsia

La microbiología médica implica el estudio de la patogenia y la quimioterapia de las enfermedades infecciosas, así como la investigación para prevenirlas. Un aspecto importante del control de las infecciones reside en la comprensión de los principios básicos de la esterilización, la desinfección y la antisepsia (cuadro 10-1).

Esterilización

La esterilización consiste en la destrucción completa de todos ios microorganismos, incluidas las formas resistentes como esporas bacterianas, virus sin envoltura (no lipidíeos) y hongos. Ello puede conseguirse mediante esterilización física, esterilización gaseosa y esterilización química (tabla 10-1).

Los esterilizantes físicos, como el **calor húmedo y** el **calor** seco, son los métodos de esterilización utilizados más a menudo en los hospitales y están indicados para la mayoría de los materiales, con excepción de los termosensibles o los que poseen componentes químicos tóxicos o volátiles. Asimismo, la **filtración** es un método útil para eliminar las bacterias y los hongos de las soluciones o el aire (mediante filtros de partículas de alta eficiencia [HEPA]). No obstante, estos filtros no consiguen eliminar los virus ni algunas bacterias de pequeño tamaño. También se utiliza con frecuencia la esterilización por rayos **ultravioleta** o **radiación ionizante** (p. ej., microondas **o** rayos gamma). La principal limitación de la esterilización por rayos ultravioleta radica en la necesidad de una exposición directa del material a esterilizar.

El esterilizante gaseoso utilizado más a menudo es el **óxido** de **etileno.** Aunque es muy eficiente, se trata de una sustancia inflamable, explosiva y cancerígena para los animales de laboratorio y existen unas estrictas regulaciones que restringen su utilización. También es limitada la esterilización con **for**maldehído **gaseoso** puesto que este compuesto químico es carcinógeno. Su uso se confina especialmente a los filtros de partículas de alta eficiencia. Los vapores de **peróxido de hidrógeno** también constituyen unos esterilizantes eficaces como consecuencia de la naturaleza oxidante del gas. El peróxido de hidrógeno se utiliza para la esterilización de instrumentos. Una variación de este método es la **esterilización por plasma gaseoso,** en la que el peróxido de hidrógeno es vaporizado para producir radicales libres reactivos mediante energía de radiofrecuencia o de microondas. Puesto que este método de esterilización es eficiente y no ocasiona la aparición de productos secundarios tóxicos, se prevé que la esterilización mediante plasma gaseoso sustituya en el futuro a muchas de las aplicaciones actuales del óxido de etileno. Sin embargo, no se puede emplear para esterilizar materiales capaces de absorber o reaccionar con peróxido de hidrógeno.

También se han utilizado dos esterilizantes químicos: el **ácido paraacético y** el **glutaraldehido.** El ácido paraacético es un agente oxidante con actividad excelente y origina productos secundarios no tóxicos (p. ej., ácido acético y oxígeno). Por el contrario, la utilización de glutaraldehído supone diversos problemas de seguridad, por lo que se deben tomar siempre precauciones al manipular este compuesto químico.

Desinfecciéori

Los microorganismos también pueden ser destruidos mediante procedimientos de desinfección, aunque los más resistentes pueden sobrevivir. Por desgracia, los términos *desinfección* y *esterilización* a menudo se utilizan indistintamente, lo que genera una cierta confusión. Ello se debe a que los procesos de desinfección se han dividido en varios grados (alto, intermedio y bajo). La desinfección de alto grado por regla general posee una eficacia semejante a la de la esterilización, mientras que las esporas pueden sobrevivir tras una desinfección de grado intermedio; asimismo, numerosos microorganismos pueden seguir siendo viables después de una desinfección de bajo grado.

CUADRO 10-1. Definiciones

Antisepsia: utilización de agentes químicos sobre la piel o sobre otros tejidos vivos para inhibir o eliminar los microorganismos; la antisepsia no implica una acción esporicida

Desinfección: utilización de procedimientos físicos o de agentes químicos para destruir la mayor parte de las formas microbianas; las esporas bacterianas y otros microorganismos relativamente resistentes (p. ej., micobacterias, virus, hongos) pueden permanecer relativamente viables; los desinfectantes se subdividen en tres grados de potencia: alto, intermedio y bajo

Desinfectante de alto grado: germicida que mata todos los patógenos microbianos, con excepción de un gran número de esporas bacterianas

Desinfectante de grado bajo: germicida que mata la mayoría de las bacterias en estado vegetativo y virus de tamaño intermedio o dotados de una envoltura lipídica

Desinfectante de grado medio: germicida que erradica todos los patógenos microbianos, con excepción de las endosporas bacterianas

Esporicida: agente químico capaz de destruir las esporas bacterianas

Esterilización: utilización de procedimientos físicos o de agentes químicos para destruir todas las formas microbianas, incluidas las esporas bacterianas

Germicida: agente químico capaz de destruir los microorganismos; las esporas pueden sobrevivir

TABLA 10-1. Métodos de esterilización

Método	Concentración o grado
Esterilizantes físicos	
Vapora presión	121o 132 °C durante varios intervalos de tiempo
Calor seco	Unahoraal71°C;2ha 160°C;16hal21°C
Filtración	Tamaño del poro: 0,22-0,45 um; filtros HEPA
Rayos ultravioleta	Exposición variable a 254 nm de longitud de onda
Radiaciones ionizantes	Exposición variable a microondas o rayos gamma
Esterilizantes gaseosos	
Óxido de etileno	450-1200 mg/l a 29-65 °C durante 2-5 h
Vapor de formaldehído	2-5% a 60-80 °C
Vapor de peróxido de hidrógeno	30% a 55-60 °C
Plasma gaseoso	Gas de peróxido de hidrógeno con un alto grado de ionización
Esterilizantes químicos	
Ácido paraacético	0,2%
Glutaraldehído	2%

HEPA, filtros de partículas de alta eficiencia.

TABLA 10-2. Métodos de desinfección

Método	Concentración (grado de actividad)
Calor	
Calor húmedo	75-100 °C durante 30 min (alto)
Líquidos	
Glutaraldehído	2% (alto)
Peróxido de hidrógeno	3-25% (alto)
Formaldehído	3-8% (alto/intermedio)
Dióxido de cloro	Variable (alto)
Ácido paraacético	Variable (alto)
Compuestos de cloro	100-1000 ppm de cloro libre (alto)
Alcohol (etílico, isopropílico)	70-95% (intermedio)
Compuestos fenólicos	0,4-5% (intermedio/bajo)
Compuestos yodados	30-50 ppm de yodo libre/l (intermedio)
Compuestos de amonio cuaternario	0,4-1,6% (bajo)

Incluso la clasificación de los desinfectantes por su grado de actividad ocasiona confusiones (tabla 10-2). La eficacia de estos procedimientos se ve determinada por aspectos como la naturaleza del objeto a desinfectar, el número y grado de resistencia de los microorganismos contaminantes, la cantidad de materia orgánica presente (que puede inactivar el desinfectante), el tipo de desinfectante, la concentración utilizada y la duración y la temperatura de la exposición.

Los **desinfectantes de alto grado** se utilizan para objetos empleados en procedimientos invasivos que no pueden soportar los métodos de esterilización (p. ej., ciertos tipos de endoscopios, los instrumentos quirúrgicos de plástico u otros componentes que no se pueden someter a la acción del autoclave). La desinfección de estos y otros objetos tiene una eficacia máxima cuando el tratamiento se precede de una limpieza de su superficie con el objeto de eliminar la materia orgánica. Son ejemplos de desinfectantes de alto grado el tratamiento con calor húmedo y la utilización de líquidos como el glutaraldehído, el peróxido de hidrógeno, el ácido paraacético y compuestos clorados.

Los **desinfectantes de grado medio** (p. ej., alcoholes, compuestos yodados, compuestos fenólicos) se utilizan para la limpieza de superficies o instrumentos en los que es poco probable la contaminación por esporas bacterianas o microorganismos con un alto grado de resistencia. Entre estos objetos, que han sido calificados como «instrumentos y dispositivos semicríticos», se encuentran los endoscopios fibroópticos flexibles, los laringoscopios, los espéculos vaginales y los circuitos respiratorios usados en anestesia.

Los **desinfectantes de grado bajo** (p. ej., compuestos de amonio cuaternario) se utilizan para tratar instrumentos y

: irositivos que no revisten una gran importancia, como los — anguitos de los aparatos empleados para tomar la tensión rteial, los electrodos del electrocardiograma y los estetosco- :.: >. Aunque estos objetos entran en contacto con los pacien- K no atraviesan las mucosas ni los tejidos estériles.

El grado de eficacia de los desinfectantes empleados en las urerficies ambientales se encuentra determinado por el ries- r relativo que suponen dichas superficies como reservorio de niCTOorganismos patógenos. Por ejemplo, debe usarse un de- i jiíectante de un grado más alto para limpiar la superficie de 5 instrumentos contaminados con sangre que para limpiar **a** superficie de instrumentos simplemente «sucios», como lelos, fregaderos, mostradores. La excepción a esta regla es __:a superficie concreta que haya estado implicada en una in- : xión nosocomial, como la contaminación de un cuarto de • LÍO por *Clostridium difficile* (p. ej., una bacteria anaerobia rmadora de esporas) o la contaminación de un fregadero por *Pseudomonas aeruginosa*. En estas circunstancias, es preciso seleccionar un desinfectante con la potencia adecuada frente al patógeno específico.

TABLA 10-3. Antisépticos

Antiséptico	**Concentración**
-..rohol (etílico, isoproplico)	70-90%
l:-puestos yodados	1-2 mg de yodo libre/l; disponibilidad: 1-2% de yodo
Lorhexidina	0,5-4%
;-aclorometaxllenol	0,5-3,75%
rridosán	0,3-2%

Antisepsia

Los antisépticos (tabla 10-3) se utilizan para reducir el número de microorganismos presentes en la superficie cutánea. Estos compuestos se seleccionan en función de su seguridad y su eficacia. En la tabla 10-4 se muestra un resumen de sus propiedades germicidas. Los **alcoholes** presentan una actividad excelente frente a todos los grupos de microorganismos, con excepción de las esporas, y no son tóxicos; sin embargo, tienden a resecar la piel debido a que eliminan los lípidos. Por otra parte, estos compuestos no poseen actividad residual y son inactivados por la materia orgánica. Por tanto, se debe limpiar la superficie cutánea con anterioridad a la aplicación del alcohol. Los **compuestos yodados** constituyen también unos excelentes antisépticos cutáneos y poseen un intervalo de actividad semejante al de los alcoholes. Aunque son ligeramente más tóxicos para la piel que estos, poseen una actividad residual limitada y son inactivados por la materia orgánica. Los compuestos yodados y los preparados a base de yodo se utilizan a menudo junto con los alcoholes en la desinfección de las superficies cutáneas. La **clorhexidina** presenta una potente actividad antimicrobiana, si bien elimina los microorganismos a una velocidad mucho más lenta que el alcohol. Aunque su actividad persiste, la presencia de sustancias or-

TABLA 10-4. Propiedades germ cidas de los desinfectantes y los antisépticos

Agente	**Bacterias**	**Micobacterias**	**Esporas bacterianas**	**Hongos**	**Virus**
Desinfectantes					
Acohol	+	+		+	+/-
í-5xido de hidrógeno	+	+	+/-	+	+
Rjrmaldehído	+	+	+	+	+
Z:~puestos fenólicos	+	+	-	+	+/-
'. :¨o	+	+	+/-	+	+
impuestos yodados	+	+'/-	-	+	+
í.jtaraldehído	+	+	+	+	+
Compuestos de amonio cuaternario	+/-	-	-	+/-	+/-
Antisépticos					
-xohol	+	+		+	+
impuestos yodados	+	+	-	+	+
Clorhexidina	+	+	-	+	+
Paraclorometaxilenol	+/-	+/-	-	+	+/-
Triclosán	+	+/-	-	+/-	+

gánicas y el pH elevado disminuyen su eficacia. La actividad del **paraclorometaxilenol** (PCMX) se restringe principalmente a las bacterias grampositivas. Puesto que no es tóxica y posee actividad residual, esta molécula se ha utilizado en los productos de lavado de manos. **Triclosán** dispone de actividad contra las bacterias, pero no frente a muchos otros microorganismos. Constituye un antiséptico habitual en los jabones desodorantes y en algunos productos dentífricos.

Mecanismos de acción

A continuación se hace un breve repaso de los mecanismos de acción de los esterilizantes, desinfectantes y antisépticos de uso más frecuente.

CALOR HÚMEDO

La esterilización de los objetos a través de agua hirviendo no representa un método eficaz, dado que solamente puede mantener una temperatura relativamente baja (100 °C). De hecho, la formación de esporas por una bacteria se demuestra a menudo al hervir una solución de microorganismos y realizar a continuación un subcultivo de la misma. Los microorganismos en fase vegetativa son destruidos por la ebullición, pero las esporas permanecen viables. Si los microorganismos crecen en la placa de subcultivo, las bacterias son capaces de formar esporas. Por el contrario, el vapor a presión del autoclave constituye una forma muy eficaz de esterilización; con este método se consigue una temperatura más elevada que provoca la desnaturalización de las proteínas microbianas. Aunque la velocidad de destrucción de los microorganismos en el autoclave es rápida, se halla influida por los siguientes factores: temperatura y duración del proceso, tamaño del autoclave, velocidad de flujo del vapor, densidad y tamaño del contenido y colocación de la carga en el aparato. Se debe evitar crear bolsas de aire, dado que estas inhiben la penetración del vapor en el contenido. En general, la mayor parte de los autoclaves funciona a 121-132 °C durante un periodo de 15 minutos o más. La eficacia de la esterilización se puede controlar mediante preparados comerciales de esporas de *Bacillus stearothermophilus.* Se coloca una ampolla de estas esporas en el centro del contenido del autoclave, se retira al final del proceso y se incuba a 3 7 °C. Si el proceso de esterilización ha sido satisfactorio, los microorganismos no forman esporas y no crecen.

CALOR SECO

El aire caliente se puede utilizar para esterilizar algunos objetos como los instrumentos de vidrio. Sin embargo, este método no es tan eficiente como el del calor húmedo por los siguientes motivos: la difusión y la penetración del calor es lenta; se requieren temperaturas más altas y períodos de esterilización más prolongados; el proceso de oxidación del calen miento prolongado puede alterar los materiales; el calor s< tiende a producir un fenómeno de estratificación en la car ra de tratamiento. La esterilización requiere un tratamient 171 °C durante una hora, a 160 °C durante 2 horas o a 12] durante 16 horas. La eficacia se controla mediante una pr ba con esporas de *Bacillus subtilis,* el cual es relativame resistente a la destrucción por el calor seco (a diferencia B. *stearothermophilus).*

ÓXIDO DE ETILENO

El óxido de etileno es un gas incoloro soluble en agua y er solventes orgánicos de uso común que se emplea para la esl lización de objetos sensibles a la acción del calor. El proces^ esterilización es relativamente lento y se ve influido por tores como la concentración del gas, la humedad relatii absoluta del objeto a esterilizar, el tiempo de exposición, temperatura. El tiempo de exposición se reduce en el 50% cada duplicación de la concentración del gas. De forma se jante, la actividad del óxido de etileno aumenta aproxim; mente un 100% por cada 10 °C de incremento de la temp tura. La esterilización con este gas es óptima en presencia de humedad relativa cercana al 30% y la actividad dismir con humedades mayores o menores. Este aspecto res particularmente problemático cuando los microorganis contaminantes se encuentran en estado seco o liofilizado s el objeto a esterilizar. El óxido de etileno ejerce su acciói poricida a través de la alquilación de los grupos termii hidroxilo, carboxilo, amino y sulfhidrilo. Este proceso bloi grupos reactivos necesarios para numerosos procesos n bélicos. El formaldehído y la [3-propiolactona son otro: tentes gases alquilantes utilizados como esterilizantes. Pi que el óxido de etileno puede ocasionar daños a los te viables, el gas debe haberse evaporado antes de procei utilizar el instrumento esterilizado. Este período de ventil; suele ser de 16 horas o más. La eficacia de la esterilizaci controla mediante la prueba de esporas de B. *subtilis.*

ALDEHIDOS

Al igual que el óxido de etileno, los aldehidos actúan a t de un proceso de alquilación. Los dos aldehidos mejor ce dos son el **formaldehído** y el **ghitaraldehído;** además bos compuestos pueden utilizarse como esterilizantes y desinfectantes de alto grado. El gas de formaldehído pue solverse en agua (dando lugar a una solución de /oí con una concentración final del 3 7%. Al formol se le ai estabilizadores como el metanol. Mientras que el fon concentraciones bajas tiene propiedades bacteriost (inhibe el crecimiento de los microorganismos, pero i destruye), a concentraciones más elevadas (p. ej., 2 0%) destruir todos los microorganismos. Esta actividad mi cida se potencia combinando el formaldehído con al

p. ej., formol al 20% en alcohol al 70%). La exposición de la piel o las mucosas al formaldehído puede tener efectos tóxicos. Aunque el glutaraldehído presenta una toxicidad menor en los tejidos viables, aún puede provocar la aparición de quemaduras en la piel o las mucosas. El glutaraldehído es más activo a un pH alcalino (es «activado» por el hidróxido sódico), aunque en estas condiciones es menos estable. El glutaraldehído también es inactivado por la materia orgánica, por lo eue se deben limpiar previamente los objetos a esterilizar.

AGENTES OXIDANTES

Son ejemplos de agentes oxidantes el ozono, el ácido paraacético y el peróxido de hidrógeno, el cual se utiliza con mayor frecuencia. A una concentración de un 3-6%, el **peróxido de hidrógeno** destruye de manera eficaz la mayor parte de las carterías; asimismo, en concentraciones más altas (10-25%) provoca la destrucción de todos los microorganismos, incluidas las esporas. La forma oxidante activa no es el peróxido de hidrógeno, sino el radical hidroxilo libre formado tras su descomposición. El peróxido de hidrógeno se emplea para la derinfección de implantes de plástico, lentes de contacto y prótesis cuirúrgicas.

HALÓGENOS

Los halógenos, como los compuestos que contienen yodo o cloro, se utilizan ampliamente como desinfectantes. Los compuestos **yodados** son los halógenos más eficaces de que se dispone para la desinfección. El yodo es un elemento altamente reactivo que ocasiona la precipitación de proteínas y la rxidación de enzimas esenciales. Presenta una acción microcicida frente a prácticamente todos los microorganismos, incluidas las bacterias formadoras de esporas y las micobac**terias.** Aunque ni la concentración ni el pH de la solución de yodo modifican la actividad microbicida, la eficiencia de las soluciones yodadas es mayor en las soluciones acidas debido a eue se libera mayor cantidad de yodo libre. El yodo actúa con mayor rapidez que otros compuestos halogenados o de amocío cuaternario. Sin embargo, su actividad puede disminuir en presencia de algunos compuestos tanto orgánicos como inorgánicos (p. ej., suero, heces, líquido ascítico, esputo, orina, tiosulfato sódico y amoníaco). El yodo elemental se puede disolver en yoduro potásico acuoso y en alcohol o bien formar un complejo con un transportador. Este último comc cesto se denomina *yodóforo* (de *yodo* y del griego *phorós*, cortador»). El complejo yodo-povidona (yodo formando un complejo con polivínilpirrolidona) se utiliza con mucha frecuencia, es relativamente estable y no es tóxico para los tejidos y las superficies metálicas; sin embargo, su precio es elevado en comparación con otras soluciones yodadas.

Los **compuestos clorados** se utilizan también de forma generalizada como desinfectantes. Las soluciones acuosas de cloro poseen propiedades bactericidas rápidas, aunque sus mecanismos de acción no se han definido adecuadamente. En el agua pueden existir tres formas de cloro: el cloro elemental (Cl_2), el cual constituye un potente agente oxidante; el ácido hipocloroso (H0C1), y el ion hipoclorito (OCl_2). El cloro se combina también con el amoníaco y otros compuestos nitrogenados para formar cloraminas o compuestos clorados en la terminación *N*. El cloro puede ejercer sus efectos a través de la oxidación irreversible de los grupos sulfhidrilo (SH) de enzimas esenciales. Al parecer, los hipocloritos interaccionan con componentes citoplásmicos para formar unos compuestos clorados en la terminación *N* que interfieren con el metabolismo celular. La eficacia del cloro es inversamente proporcional al pH, de modo que la actividad es mayor cuanto más alto es el pH, lo que concuerda con la mayor actividad asociada al ácido hipocloroso en comparación con el ion hipoclorito. La actividad de los compuestos clorados aumenta asimismo tanto con la concentración (p. ej., un aumento doble de la concentración ocasiona una disminución del 30% en el tiempo necesario para la destrucción de los microorganismos) como con la temperatura (p. ej., por cada aumento de 10 °C se observa una reducción de un 50-60% del tiempo de destrucción de los microorganismos). La materia orgánica y los detergentes alcalinos también reducen la eficacia de los compuestos clorados. Estos compuestos presentan una buena actividad germicida, si bien los microorganismos formadores de esporas son entre 10 y 1000 veces más resistentes al cloro que las bacterias en estado vegetativo.

COMPUESTOS FENÓLICOS

Los compuestos fenólicos (germicidas) se utilizan rara vez con desinfectantes. Sin embargo, tienen interés histórico porque fueron empleados como criterio de referencia en la valoración de la actividad de los restantes compuestos germicidas. El llamado «coeficiente fenólico» se define como el cociente de la actividad germicida del compuesto valorado y una concentración determinada de fenol. Un valor de «1» indica que la actividad es equivalente, mientras que un valor más alto indica que la actividad del compuesto valorado es inferior a la del fenol y un valor inferior indica lo contrario. Sin embargo, estas pruebas presentan limitaciones, dado que el fenol carece de capacidad esporicida a temperatura ambiente (aunque sí a temperaturas cercanas a los 100 °C) y, además, porque muestra una escasa actividad frente a los virus no lipidíeos. Este aspecto es comprensible puesto que al parecer el fenol actúa provocando una alteración en las membranas lipídicas que conlleva la pérdida del contenido celular. Los compuestos fenólicos son activos frente a las micobacterias, las cuales son relativamente resistentes a los procedimientos de esterilización dado que la pared celular de estos microorganismos posee una concentración muy alta de lípidos. La exposición de los compuestos fenólicos a los compuestos alcalinos disminuye significativamente su actividad, mientras que su halogenación la potencia. Asimismo, la introducción de grupos alifáticos

o aromáticos en el núcleo de los fenoles halogenados también incrementa actividad. Los bis-fenoles son dos compuestos fenólicos unidos. La actividad de estos compuestos también se eleva por su halogenación. Un ejemplo de un bis-fenol halogenado es el **hexaclorofeno,** un antiséptico con actividad frente a las bacterias grampositivas.

COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO

Los compuestos de amonio cuaternario están formados por cuatro grupos orgánicos unidos al nitrógeno por medio de enlaces covalentes. La actividad germicida de estos compuestos catiónicos está determinada por la naturaleza de los grupos orgánicos y la actividad máxima se observa en los compuestos que presentan grupos de 8-18 átomos de carbono. Son ejemplos de compuestos de amonio cuaternario el **cloruro de benzalconio** y el **cloruro de cetilpiridinio.** Estos compuestos provocan una desnaturalización de las membranas celulares que comporta la liberación de los componentes intracelulares. Los compuestos de amonio cuaternario son bacteriostáticos a concentraciones bajas y bactericidas a concentraciones elevadas. Sin embargo, y entre otros, son resistentes a estos compuestos microorganismos como *Pseudomonas, Mycobacterium* y el hongo *Trichophyton.* De hecho, algunas cepas de *Pseudomonas* pueden incluso crecer más fácilmente en presencia de compuestos de amonio cuaternario. Asimismo, son resistentes a estos compuestos muchos virus y todas las esporas bacterianas. Los compuestos de amonio cuaternario son neutralizados por los detergentes iónicos, la materia orgánica y la dilución.

ALCOHOLES

La actividad germicida de los alcoholes es mayor conforme aumenta la longitud de la cadena (con un máximo de 5-8 átomos de carbono). Los dos alcoholes utilizados más a menudo son el **etanol** y el **isopropanol.** Estos alcoholes ejercen una rápida acción bactericida frente a las bacterias en fase vegetativa, las micobacterias, algunos hongos y los virus lipidíeos. No obstante, los alcoholes no son activos contra las esporas bacterianas y, asimismo, su actividad es débil frente a algunos hongos y virus lipídicos. Por el contrario, la actividad de los alcoholes es mayor en presencia de agua. Por tanto, un alcohol al 70% es más activo que un alcohol al 95%. El alcohol es un desinfectante utilizado con frecuencia en la superficie cutánea; seguido de un tratamiento con un compuesto yodado, posee una gran eficacia en la desinfección de la piel. Asimismo, los alcoholes se emplean para desinfectar algunos instrumentos como los termómetros.

PREGUNTAS

1. Defina los siguientes términos y enumere tres ejemplos de cada uno de ellos: *esterilización, desinfección* y *antisepsia,*
2. Defina los tres grados de desinfección y enumere ejemplos de cada uno de ellos. ¿Cuándo debería utilizarse cada tipo de desinfectante?
3. ¿Qué factores influyen en la eficacia de la esterilización mediante calor húmedo, calor seco y óxido de etileno?
4. Enuncie ejemplos de los siguientes desinfectantes y su modo de acción: compuestos yodados, compuestos clorados, compuestos fenólicos y compuestos de amonio cuaternario.

Bibliografía

Block SS: *Disinfection, sterilization, and preservatíon,* ed 2, Philadelphia, 1977, Lea and Febiger.
Brody TM, Larner J, Minneman KP: *Human pharmacology: Molecular to clínica!,* ed 3, StLouis, 1998, Mosby.
Widmer A, Frei R: Decontamination, disinfection, and sterilization. In Murray P et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

SECCIÓN i

Conceptos básicos de la respuesta inmunitaria

CAPITULO 11



Elementos de las respuestas protectoras del organismo anfitrión

-w- Trivimos en un mundo microbiano en el cual nuestros I / organismos se encuentran expuestos constantemen- *W* te a bacterias, hongos, parásitos y virus. Las defensas que posee nuestro organismo frente a este ataque son similares a las defensas de tipo militar. Los mecanismos de defensa iniciales son las **barreras,** como la piel, los ácidos y la bilis del aparato digestivo y la mucosidad, que impiden la entrada de agentes extraños. Cuando estas barreras están alteradas o el agente penetra por otra vía, han de reunirse rápidamente las milicias locales representadas por las **respuestas innatas** (p. ej,. sistema del complemento, linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK), neutrófilos, macrófagos) para hacer frente al ataque y prevenir la expansión de la invasión. Al ser activadas, estas respuestas envían una señal de alarma (complemento y quimiocinas) y abren la vasculatura para permitir el acceso (complemento) al foco de la infección. Finalmente, cuando estas medidas no son eficaces, las respuestas innatas, por medio de las **respuestas inmunitarias específicas para antígenos** del organismo anfitrión (anticuerpos y linfocitos T), han de iniciar a cualquier coste (inmunopatogenia) una gran campaña específicamente dirigida contra el invasor. Igualmente, los datos relativos a las características (los antígenos) del enemigo aportados por la vacunación permiten al organismo elaborar una respuesta más rápida y efectiva (activación de las células de memoria B y T) en un segundo ataque.

Los diferentes elementos del sistema inmunológico interaccionan y se comunican entre sí mediante moléculas solubles y a través de la interacción intercelular directa. Estas interacciones proporcionan los mecanismos necesarios para la activación y el control de las respuestas protectoras del anfitrión. No obstante, las respuestas protectoras que aparecen frente a algunos agentes infecciosos son insuficientes; mientras que en otros casos la respuesta a la agresión es excesiva. En ambas situaciones aparecen enfermedades.

Activadores y estimuladores de la función inmunológica

Las células inmunológicas se comunican tanto a través del contacto directo de una célula con otra («tacto») como por la detección (de manera similar al gusto o al olfato) de moléculas microbianas solubles, como el lipopolisacárido y otros componentes de la pared celular, y ácidos nucleicos bacterianos y víricos. Estas y otras moléculas portan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) que son reconocidos por receptores situados en las células inmunitarias, las cuales desencadenan la ñberación de citocinas, interferones y quimioquinas. Las **citocinas** son unas proteínas producidas por células linfoides y de otros tipos que estimulan y regulan la respuesta inmunitaria (tabla 11-1 y cuadro 11-1). Los **interferones** son unas proteínas que el organismo fabrica como respuesta a una infección vírica (interferón a e interferón (3) o bien debido a la activación de la respuesta inmunitaria (interferón y); estas moléculas favorecen la aparición de respuestas antivíricas y antitumorales y estimulan las respuestas inmunitarias globales (capítulo 14). Las **quimiocinas** son proteínas de peso molecular muy pequeño (« 8.000 Da) que se asocian a las respuestas inflamatorias. Asimismo, los neutrófilos, los basófilos, los monocitos y los linfocitos T expresan distintos receptores y pueden ser activados por quimiocinas específicas. Las quimiocinas y otras proteínas (p. ej., los productos C3a y C5a de la cascada del complemento) son factores quimiotácticos que establecen una vía química para atraer células fagocíticas e inflamatorias al lugar de la infección.

Células encargadas de la respuesta i miM ¡litaría

Las respuestas inmunitarias están mediadas por unas células específicas con funciones definidas. En las tablas 11-2 y 11-3

TABLA 11-1. Citocinasy quimiocinas

Factor	Origen	Diana principal	Función
Interferón-a, interferón-p	Leucocitos, fibroblastos	Células infectadas por virus, células tumorales, células agresoras naturales	Inducción de un estado antivírico; activación de las células agresoras naturales, refuerzo de la inmunidad celular
Interferón-y	Células CD4TH1, células agresoras naturales	Macrófagos, linfocitos T*, linfocitos B	Activación de los macrófagos, promoción de la inflamación, promoción de las respuestas TH1 e inhibición de las respuestas TH2
IL-la, IL-ip	Macrófagos, fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales	LinfocitosT, linfocitos B, PMN, tejidos, sistema nervioso central	Numerosas acciones: promoción de las respuestas inflamatorias y de fase aguda, fiebre, activación de los linfocitos T
TNF-ct (caquectina)	Similar a IL-1	-	Similar a IL-1, funciones antitumoral y consuntiva (caquexia, pérdida de peso)
TNF-p	LinfocitosT	PMN, tumores	Linfotoxina: destrucción tumoral, activación de PMN
Factor estimulador de colonias (p. ej., GM-CSF)	Linfocitos T, células del estroma	Células primitivas hematopoyéticas	Crecimiento y diferenciación de tipos celulares específicos
IL-2	LinfocitosT CD4(TH0,TH1)	Linfocitos T, linfocitos B, células agresoras naturales	Crecimiento de linfocitos T y B
	. . f -f rrV	Células primitivas hematopoyéticas	Diferenciación
IL-4	Linfocitos T CD4 (THO, TH2)	LinfocitosT y B	Crecimiento y diferenciación de linfocitos B; producción de Ig; respuestas TH2
IL-5	Células CD4TH2	Linfocitos B, eosinófilos	Crecimiento y diferenciación de linfocitos B, producción de IgA e IgE, producción de eosinófilos, respuestas alérgicas
IL-6	Macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales	LinfocitosT y B, hepatocitos	Estimulación de las respuestas inflamatorias y de fase aguda, fiebre, secreción de Ig, crecimiento y desarrollo de linfocitos B
IL-7	Medula ósea, estroma	Células precursoras y células primitivas hematopoyéticas	Crecimiento de células pre-B, tlmocitos, linfocitos T y linfocitos citotóxicos
IL-10	Células CD4TH2	Linfocitos B, células CD4TH1	Crecimiento de linfocitos B, inhibición de la respuesta TH1
IL-12, IL-18	DC, macrófagos	Linfocitos NK, células CD4TH1	Activación de la respuesta TH1
TGF-p	Células CD4TH3	Linfocitos B	Inmunosupresión de linfocitos B, T, citolíticos naturales y macrófagos; promoción de la tolerancia oral, cicatrización de las heridas; producción de IgA
a-quimiocinas: quimiocinas C-X-C, dos cisternas separadas por un aminoácido (IL-8;IP-10;GRO-O,GRO-P,GRO-Y)	Numerosas células	Neutrófilos, linfocitos B, macrófagos	Quimiotaxis, activación
p-quimiocinas: quimiocina C-C: dos cisternas adyacentes (MCP-l;MIP-a; MIP-P; RANTES)	Numerosas células	Linfocitos T, macrófagos, basófilos	Qulmiotaxis, activation

GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos; GRO, oncogén relacionado con el crecimiento; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; IP, proteína del interferón a; MCP, proteína de quimioatracción de monocitos; MIP, proteína inflamatoria de los macrófagos; PMN, leucocitos polimorfonucleares; RANTES, regulado sobre activación, linfocito T normal expresado y secretado; TNF, factor de necrosis tumoral.
* Aplicable a una o más células de la estirpe monocltos-macrófagos.

TABLA 11-2. Células de la respuesta inmunitaria

Células	Características	Marcadores	Funciones
Células** citolfticas **naturales			
Linfocitos NK	Linfocitos granulosos de gran tamaño	Receptores Fe de anticuerpos; CD16, CD56, CD57	Destrucción de las células portadoras de anticuerpos, así como las células infectadas por virus y las células tumorales **(sin restricción por el CHP)**
Células fagodtlcas			
Neutrófilos (leucocitos polimorfonucleares)	Granulocitos de semivida corta, granulos y núcleo multilobulado, formas en banda segmentadas (más inmaduras)		*Fagocitosis* y destrucción de las *bacterias*
Eosinófilos	Núcleo bilobulado, citoplasma intensamente granuloso	Tinción con eosina	Participación en la defensa contra los parásitos y en la respuesta alérgica
Macrófagos	Véase más adelante otra entrada para macrófagos en esta tabla		
Células de presentación de antígenos (CPA)		***Células que expresan los antígenos CPH de clase II***	***Presentación de antígeno a los linfocitos T CD4***
Monocitos*	Se encuentran en los linfocitos, sangre, pulmón y en otros órganos	Núcleo en forma de herradura, lisosomas, granulos	*Precursores de la estirpe celular de los macrófagos,* liberación de citocinas
Células predendríticas	Sangre y tejidos	-	Respuesta citocínica frente a infección, procesan antígenos
Células dendríticas*	Ganglios linfáticos, tejidos	-	Presentan los antígenos de modo eficiente
Células de Langerhans*	Presentes en la piel	—	Transporte de antígenos a los ganglios linfáticos
Macrófagos*	Posible residencia en los tejidos, bazo, ganglios linfáticos y otros órganos; activados por el interferón y y elTNF	Células granulosas de gran tamaño; receptores Fe y C3	inician las respuestas inflamatoria y de fase aguda; las células activadas son antibacterianas y poseen actividades antivíricas y antitumorales
Células de la microglia*	Tejidos SNC y cerebro		Producen citocinas
Células de Kupffer*	Presencia en hígado		Filtran partículas de la sangre (p. ej., virus)
Linfocitos B	Véase más adelante otras entradas para linfocitos B en esta tabla	—	
Células de respuesta a los antígenos			
Linfocitos T (todos)	Maduración en el timo; núcleo grande; citoplasma pequeño	Receptores CD2,CD3, de linfocitos T	
Linfocitos T CD4 d|3TCR	Células cooperadoras/de hipersensibilidad de tipo diferido; **activación** por CPA a través de la **presentación de antígenos CPH de clase II**	Receptores CD2, CD3, de células apT, CD4	Producen IL-2, otras citocinas; estimulan el crecimiento de los linfocitos Ty B; favorecen la diferenciación de los linfocitos B (cambio de clase, producción de anticuerpos)
	Subtipo THI	Producción de IL-2, IFN-y, LT	Favorecen las defensas iniciales (locales), hipersensibilidad de tipo diferido, linfocitos T agresores naturales
	Subtipo TH2	Producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10	Favorecen las respuestas humorales tardías
d|3TCR linfocitos T CD8 agresores naturales	**Reconocimiento** del antígeno presentado por los **antígenos CPH de clase I**	Receptores CD2, CD3, de células a|3T, CD8	Destruyen las células infectadas por virus, las células tumorales y las células extrañas (trasplante); secretan linfocinasTHI

(Continúa)

TABLA 11-2. Células de la respuesta ¡nmunitana *(cont.)*

Células	Características	Marcadores	Funciones
Linfoc¡tosTCD8 (células supresoras)	**Reconocimiento** del antígeno presentado por los **antígenos CPH de clase 1**	Receptores CD2, CD3, de linfocitos T, CD8	Suprimen las respuestas de los linfocitos T y B
L¡nfocitosTYS*TCR	Receptores CD2, CD3 de linfocitos TyS	Detección precoz de algunas infecciones bacterianas en tejido y sangre	
Células de producción de anticuerpos			
Linfocitos B	Maduración en las placas de Peyer, médula ósea, equivalente en el ser humano de la bolsa de Fabricio; núcleo grande; citoplasma pequeño; activación por antígenos y factores de los linfocitos T	Anticuerpos de superficie, **antígenos CPH de clase II**	Producción de anticuerpos y presentación del antígeno
Células plasmáticas	Núcleo pequeño; citoplasma grande •		Diferenciación completa, «fábrica» de anticuerpos
Otras células			
Basófüos/mastocitos	Granulocíticas	Receptores Fe para IgE	Liberación de histamina, respuesta alérgica, actividad antiparasitaria

CPA, células de presentación de antígenos; CPH, complejo principal de histocompatibilidad; IFN, interferon; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; LT, linfotoxina; SNC, sistema nervioso central; TNF, factor de necrosis tumoral.
* Monocito: estirpe celular de los macrófagos.

CUADRO 11-1. Principales células productoras de atocinas

Innatas (respuesta de fase aguda):
Células dendríticas y macrófagos: IL-1, TNF-a, TNF-p, IL-6, IL-12, GM-CSF, quimiocinas, interferones a, p
Inmunes: linfocitos T CD4 y CD8
Células TH1: IL-2, IL-3, interferon *y,* TNF-a, GM-CSF, TNF-(3
Células TH2: IL-4, IL-5, IL-6,1L-10, IL-3, IL-9, IL-13, GM-CSF, TNF-a

GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocltos-macrófagos; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

TABLA 11-3. Valores normales del hemograma completo

	Número medio por microlitro	**Intervalo normal**
Leucocitos (glóbulos blancos)	7400	4500-11.000
Neutrófilos	4400	1800-7700
Eosinófilos	200	0-450
Basófilos	40	0-200
Linfocitos	2500	1000-4800
Monocitos	300	0-800

Tomado de Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: *Cellular and molecular immunology,* ec/4, Philadelphia, 2000, WB Saunders.

y en la figura 11-1 se muestran las características y la morfología de las células más significativas del sistema inmunológico.

Los leucocitos se diferencian a nivel morfológico por las características siguientes: 1) morfología, 2) la tinción histológica, 3) funciones inmunológicas y 4) los marcadores intracelulares y de superficie celular. Se utilizan anticuerpos monoclonales con el fin de diferenciar las subclases de los diferentes tipos de células de acuerdo con los marcadores presentes en la superficie celular. Estos marcadores se han dividido en unos «grupos de diferenciación» y los marcadores se indican mediante números «CD» (grupo de diferenciación, *cluster of differentiation)* (tabla 11-4). Además, **todas las células nucleadas expresan antígenos CPH de clase I (CPH I)** (HLA-A,HLA-B,HLA-C).

Una clase especial de células son las denominadas **células presentadoras de antígenos (CPA), las cuales expresan los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II** (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ). Las CPA engloban las células dendríticas, las células de la familia de los macrófagos, los linfocitos B y algunos otros tipos de células.

DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Todas las células sanguíneas tienen su origen en la diferenciación de unas células progenitoras comunes, las denominadas **células primitivas hematopoyéticas** pluripotencia-

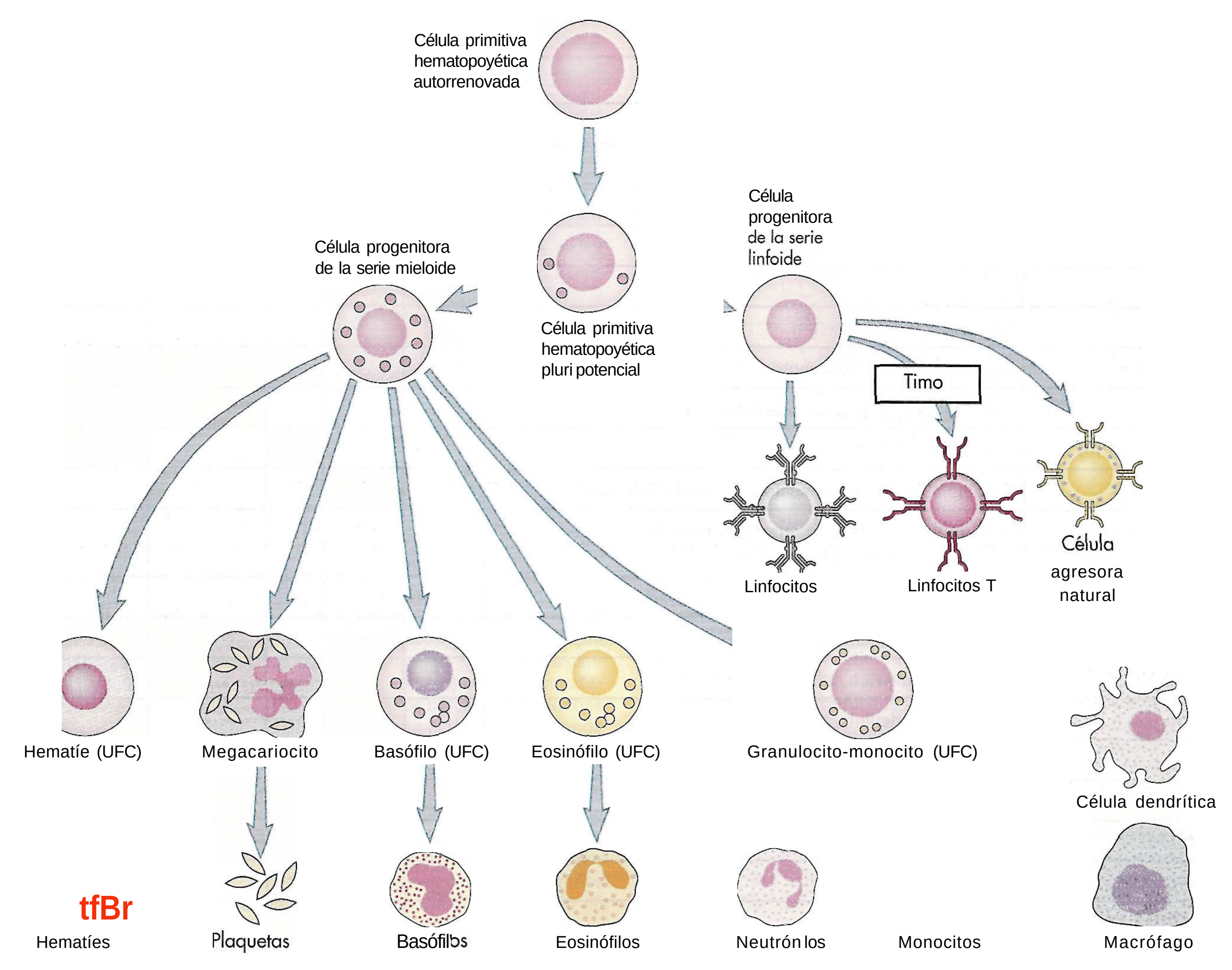


FIGURA 11-1. Morfología y estirpe de las células que participan en la respuesta Inmunitaria. Las células progenitoras pluripotentes y unidades formadoras de colonias son células de vida larga capaces de reponer las células diferenciadas y con una mayor especializacion funcional. (Tomado de Abbas Ket al: *Cellular and molecular immunology,* ed 5, Philadelphia, 2003, WB Saunders.)

les. La diferenciación de estas células se inicia durante el desarrollo del feto y continúa toda la vida. La célula primitiva hematopoyética pluripotencial se diferencia, a su vez, en otras células (denominadas a veces «unidades formadoras de colonias») que dan lugar a las distintas estirpes de células sanguíneas: linfáticas (linfocitos B y T), mieloides, eritrocíticas y megacarioblásticas (las cuales originan las plaquetas) (véase figura 11-1). Aunque las células primitivas hematopoyéticas se encuentran principalmente en la médula ósea, también se pueden aislar en la sangre fetal del cordón umbilical y en la sangre de los adultos, aunque rara vez. La diferenciación de las células primitivas hematopoyéticas en células sanguíneas funcionales se desencadena por interacciones específicas a nivel de membrana celular con las células estromáticas de la médula y citocinas específicas producidas por estas y otras células. El **timo y las placas de Peyer (el equivalente en el ser humano de la bolsa de Fabricio) favorecen el desarrollo de los linfocitos T y B, respectivamente.** Los linfocitos T cooperadores *(helper),* los macrófagos y otras células liberan citocinas específicas que favorecen el crecimiento y la diferenciación terminal de las células hematopoyéticas como respuesta a la infección o al ser activados.

La médula ósea y el timo se consideran **órganos linfoides primarios** (figura 11-2). Ambas localizaciones de diferenciación inicial de los linfocitos son esenciales para el desarrollo del sistema inmunológico. Los **órganos linfoides secundarios** son **los ganglios linfáticos, el bazo y los denominados «tejidos linfoides asociados a mucosas» (MALT),** que incluyen asimismo el llamado «tejido linfoide asociado al aparato digestivo» (GALT) (p. ej., las placas de Peyer) y «tejido linfoide asociado a los bronquios» (BALT) (p. ej., amígdalas, apéndice). En estas localizaciones residen y responden a las agresiones antigénicas los linfocitos B y T. La proliferación linfocitaria como respuesta a una infección provoca la aparición de una

TABLA 11-4. Algunos importantes marcadores CD

Marcadores CD	Identidad y función	Célula T	Célula B	LNK	Monocito	Macrófago
CD1	Presentación antígenos no peptídicos		*			
CD2 (LFA-3R)	Receptor de hematíe	**				
CD3	Subunidad TCR (γ, δ, ε, ζ, η); activación	**				
CD4	Receptor CPH de clase II	**				
CD5						
CD8	Receptor CPH de clase I	**				
CD11b (CR3)	Receptor 3 del complemento C3b (cadena α)					
CD14	Receptor de proteínas de fijación a LPS				**	**
CD16 (Fc-γ RIII)	Fagocitosis y CCDA			**		
CD21 (CR2)	Receptor C3d del complemento, receptor del EBV, activación linf. B		**			
CD25 (TAC)	Receptor IL-2 (cadena α), marcador de activación precoz, marcador de células limpiadoras	*	*		*	*
CD28	Receptor para la coestimulación B7: activación	**	*			
CD32 (Fc-γ RII)	Receptor de baja afinidad para los inmunocomplejos					**
CD35 (CR1)	Receptor C3b y C4b del complemento					
CD40	Estimulación de linfocitos B		**			
CD40 L	Receptor de CD40	**				
CD45 (LCA)	Aumento de la activación de los linfocitos B y T			*		
CD45RO	Isoforma (en las células de memoria)					
CD56 (NKH1)	Molécula de adhesión	*		**		
CD57 (leu-7)	Molécula de adhesión		*	**		
CD64 (Fc-γ RI)	Receptor IgG de alta afinidad					
CD70	Ligando de CD27: coestimulación de linfocitos B y T	*	*			
CD80	B 7-1: coestimulación de linfocitos T en CPA		+			+
CD86	B 7-2: coestimulación de linfocitos T en CPA		+			+
CD152 (CTLA-4)	Receptor para B-7; tolerancia	**				
Moléculas de adhesión						
CD11a	LFA-1 (cadena α)					
CD29	VLA (cadena β)					
VLA-1, VLA-2, VLA-3	Integrinas α	*				
VLA-4	Receptor de integrina α_4	+	+		+	
CD50	ICAM-3	+	+	+	+	+
CD54	ICAM-1					
CD58	LFA-3					

CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; CPA, células de presentación de antígenos; CPH, complejo principal de histocompatibilidad; CTLA, proteína asociada a linfocitos T citotóxicos; EBV, virus de Epstein Barr; ICAM, molécula de adhesión intercelular; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; LCA, antígeno leucocitario común; LFA, antígeno asociado a función leucocitaria; LNK, linfocitos citolíticos naturales; LPS, lipopolisacárido; TAC, complejo de activación de linfocitos T; TCR, receptor de antígenos de linfocitos T; VLA, (antígeno) de activación muy tardía.

Modificado de Male D et al: *Advanced immunology,* ed 3, St Louis, Mosby, 1996.

En esta tabla se muestran los marcadores CD de las células hematopoyéticas y su distribución. Un rectángulo lleno o con «+» significa presencia de una población celular; un triángulo medio lleno significa subpoblación, *, únicamente células activadas; **, marcadores que son fundamentales o capaces de identificar un tipo celular.

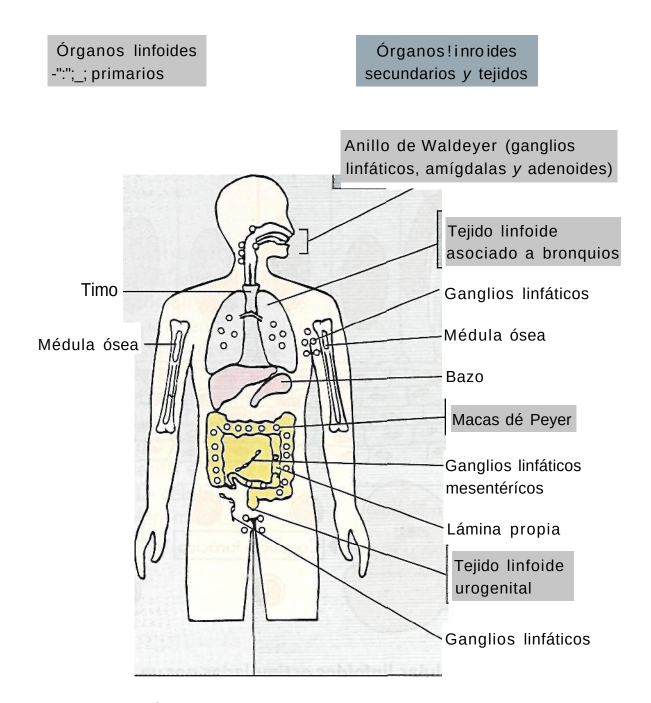


FIGURA 11-2. Órganos del sistema inmunitario. El timo y la médula ósea son órganos linfoides primarios y los sitios donde maduran los linfocitos T y los lInfocItos B, respectivamente. Las respuestas inmunitarlas celulares y humorales ocurren en los órganos linfoides secundarios (periféricos) y en los tejidos; es precisamente en estos órganos donde se generan las células efectoras y de memoria. El bazo responde principalmente a antígenos presentes en la sangre. Los ganglios linfáticos ocasionan unas respuestas inmunitarias frente a los antígenos presentes en el líquido intercelular y en la linfa, o mediante absorción a través de la piel (ganglios superficiales), o a partir de las visceras internas (ganglios profundos). Las amígdalas, las placas de Peyer y otros tejidos linfoides asociados a mucosas *(cuadros azules)* responden a los antígenos que han atravesado las barreras mucosas de superficie. (Tomado de Roitt I et al. *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996, Mosby.)

Seno subcapsular (marginal)
Cápsula de colágeno
Corteza
Paracorteza
Médula
Hilio
Vénula endotelial alta
Arteria y vena linfáticas eferentes
Folículo primario
Centro germinal del folículo secundario
Cordones medulares
Trabécula
Vaso linfático aferente

FIGURA 11-3. Organización de un ganglio linfático. Por debajo de la cápsula de colágeno se encuentra el seno subcapsular, revestido por células fagocíticas. Los linfocItos y los antígenos procedentes de los ganglios o de los espacios hístIcos adyacentes pasan a este seno a través del llamado sistema linfático aferente. La corteza o córtex contiene agregados de linfocitos B (folículos primarios); la mayor parte de estas células se encuentran estimuladas (folículos secundarlos) y presentan un sitio de proliferación activa o centro germinativo. La paracorteza contiene principalmente linfocitos T, muchos de los cuales están asociados a células ¡nterdigitadas (células presentadoras de antígenos). Cada ganglio linfático posee su propia Irrigación arterial y venosa. A partir de la circulación sanguínea, los linfocitos entran en el ganglio a través de unas vénulas endoteliales especializadas que se localizan en la paracorteza. La médula contiene tanto linfocitos T como linfocitos B, así como la mayor parte de las células plasmáticas del ganglio, organizadas formando cordones de tejido linfoide. Los linfocitos pueden salir del ganglio tan sólo a través del vaso linfático eferente. (Tomado de Roitt I et al: *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996, Mosby.)

tumefacción de estos tejidos («tumefacción glandular»). Las células de los órganos linfoides primarios y secundarios expresan en su superficie unas moléculas de adhesión que interaccionan con los receptores de alojamiento *(homing)* **(moléculas de adhesión celular)** expresados en los linfocitos B y T.

El bazo y los ganglios linfáticos son órganos encapsulados en los que tanto los macrófagos como los linfocitos B y T residen en unas regiones definidas. Su localización facilita las interacciones que favorecen la aparición de respuestas inmunitarias frente a antígenos (figura 11-3). Los **ganglios linfáticos** son unos órganos reniformes de diámetro comprendido entre 2 y 10 mm que filtran el líquido que se dirige desde los espacios intercelulares hacia el interior del sistema linfático de manera semejante a una planta de tratamiento de aguas residuales. El diseño del ganglio linfático persigue optimizar el encuentro de las células que integran la respuesta innata (células dendríticas y macrófagos) con las encargadas de la respuesta inmunitaria (B y T) con el fin de iniciar y expandir respuestas inmunitarias específicas. El ganglio linfático se compone de las tres capas enumeradas a continuación:

1. La corteza, la cual constituye la capa más externa. Contiene principalmente linfocitos B y macrófagos dispuestos en forma de cúmulos denominados «folículos».
2. La paracorteza, la cual presenta células dendríticas que portan antígenos procedentes de los tejidos para su presentación a los linfocitos T con el propósito de iniciar las respuestas inmunitarias.
3. La médula, la cual contiene linfocitos B y T, así como células plasmáticas productoras de anticuerpos.

El **bazo** es un órgano de gran tamaño que actúa de forma semejante a un ganglio linfático y también filtra antígenos, bacterias encapsuladas y virus procedentes de la sangre y elimina las plaquetas y los hematíes ya viejos (figura 11-4). El bazo está formado por dos tipos de tejido: la pulpa blanca y la pulpa roja. La pulpa blanca está compuesta por unas arteriolas rodeadas de células linfoides (vaina linfoide periarteriolar) en las que la arteriola central se encuentra rodeada por linfocitos T. Los linfocitos B se hallan organizados en el interior de unos folículos primarios y no estimulados o secundarios y estimulados que po-

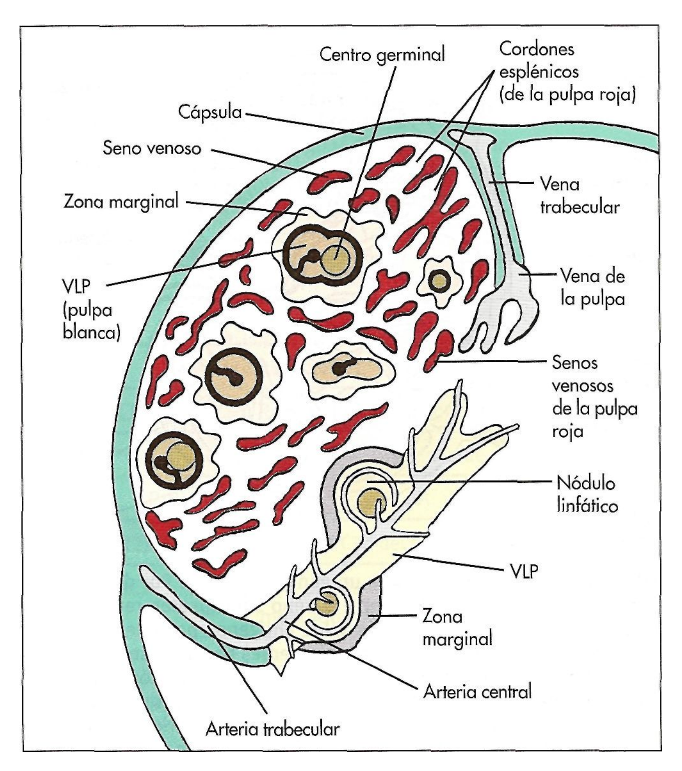


FIGURA 11-4. Organización del tejido linfoide del bazo. La pulpa blanca contiene centros germinativos y está rodeada por la denominada «zona marginal», que a su vez contiene numerosos macrófagos, células presentadoras de antígenos, linfocitos B de recirculación lenta y linfocitos NK. La pulpa roja contiene senos venosos separados por cordones esplénicos. La sangre entra en los tejidos por vía de las arterias trabeculares, lo que ocasiona la existencia de arterias centrales con numerosas ramificaciones. Aunque algunas de ellas terminan en la pulpa blanca e irrigan los centros germinativos y las zonas del manto, la mayoría desembocan cerca o dentro de las zonas marginales. VtP, vaina linfoide periarteriolar. (Tomado de Roitt I et al: *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996, Mosby.)

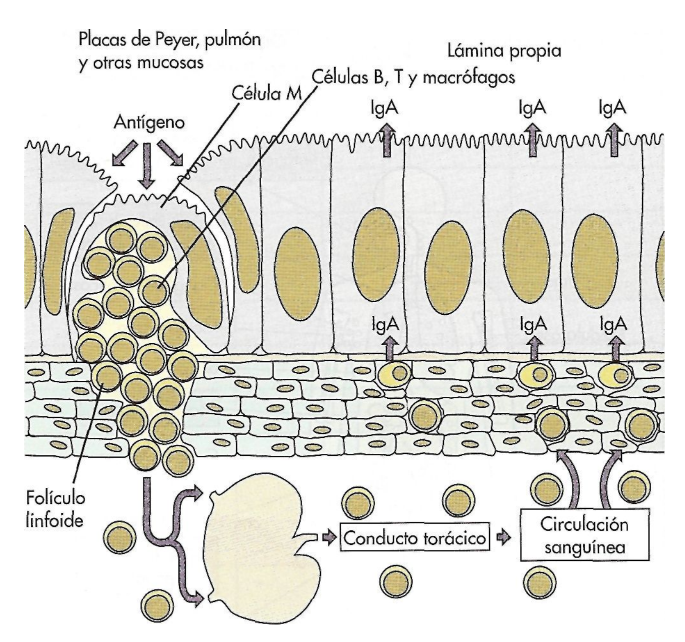


FIGURA 11-5. Las células linfoides estimuladas por un antígeno en las placas de Peyer (o en el pulmón o en otra mucosa) migran a través de los ganglios linfáticos regionales y del conducto torácico hasta llegar a la circulación sanguínea; a continuación, pasan a la lámina propia del intestino y, probablemente, también a otras mucosas. Por tanto, los linfocitos estimulados en una mucosa pueden distribuirse portado el «tejido linfoide asociado a mucosas» (MALT). IgA: inmunoglobulina A. (Tomado de Roitt I et al. *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996, Mosby.)

seen un centro germinativo. El centro germinativo contiene células de memoria, macrófagos y células dendríticas foliculares (CEA de origen linfoide). La pulpa roja constituye un centro de almacenamiento de hematíes y también es el sitio donde tiene lugar el recambio de las plaquetas y los hematíes ya viejos. Los **MALT** son tejidos que contienen unos agregados menos estructurados de células linfoides (figura 11-5). Por ejemplo, las **placas de Peyer** localizadas a lo largo de la pared intestinal presentan en el epitelio unas células especiales (células M) que suministran antígenos a los linfocitos existentes en unas regiones concretas (T [interfolicular] y B [germinativo]). Una vez que se piensa que se puede prescindir de ellas, las amígdalas son parte importante de los MALT. Estos órganos linfoepiteliales presentan muestras de microbios en las áreas oral y nasal. Las amígdalas contienen un gran número de células B maduras y de recuerdo (el 50% al 90% de los linfocitos) que emplean sus anticuerpos para detectar patógenos determinados y, junto con las células dendríticas y linfocitos T, pueden iniciar una respuesta inmunitaria. El crecimiento de las amígdalas puede estar causado por una infección o una respuesta a una infección.

LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES

Los **leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos)** representan un 50-70% de los leucocitos circulantes (véase figura 11-1) y constituyen una **defensa fagocítica** primaria frente a la infección bacteriana. Estos linfocitos tienen una vida corta, circulan por la sangre durante 7-10 horas y a continuación migran hacia los tejidos, donde sobreviven durante 3 días. Los **neutrófilos** miden 11-14 um de diámetro, carecen de mitocondrias, poseen un citoplasma granuloso que contiene granulos que reaccionan con tinciones tanto acidas como básicas y presentan un núcleo multilobulado. En respuesta a factores quimiotácticos, los neutrófilos abandonan la sangre y se concentran en el lugar donde existe una infección. Durante una infección, en la sangre aumenta tanto el número de neutrófilos como el de sus formas precursoras. Estas células precursoras se denominan **formas en banda** y contrastan con la diferenciación final de los **neutrófilos segmentados.** El hallazgo de un aumento de los neutrófilos y del cambio de su morfología en un hemograma se conoce como *desviación a la izquierda con aumento de las formas en banda* fr te a *las formas segmentadas.* Los neutrófilos ingieren bacterias por fagocitosis y las exponen a las enzimas y sustancias antibacterianas contenidas en los **granulos primarios (azurófilos) y secundarios (específicos).** Los granulos azurófilos actúan como reserva de diversas enzimas (p. ej., mieloperoxidasa, |3-glucuronidasa, elastasa y catepsina G). Por el con-

FIGURA 11-6. Estructuras de superficie del macrófago que intervienen en la función celular. Las bacterias y los antígenos se fijan directamente a los receptores, o lo hacen a través de anticuerpos, o de receptores del complemento (opsonización) y pueden así ser fagocitados; la célula está entonces activada y presenta el antígeno a los linfocitos T. La célula dendrítica comparte también muchas de estas características.

trario, los granulos específicos funcionan como reservorios de lisozima y lactoferrina.

Los **eosinófllos** son células muy granulosas (de 11-15 |im de diámetro) dotadas de un núcleo bilobulado que se tiñen con el colorante ácido llamado eosina Y. Asimismo, son células fagocíticas, móviles y granulosas. Sus granulos contienen fosfatasa acida, peroxidasa y proteínas eosinófilas básicas. Los eosinófllos desempeñan una función en la defensa frente a las **infecciones parasitarias.** Las proteínas eosinófilas básicas resultan tóxicas para muchos parásitos. Los **basófilos,** otro tipo de granulocito, carecen de propiedades fagocíticas, si bien liberan el contenido de sus granulos durante las respuestas alérgicas (hipersensibilidad tipo 1).

SISTEMA DE FAGOCITOS MONONUCLEARES

El **sistema de fagocitos mononucleares** (anteriormente denominado sistema reticuloendotelial) son células mieloides y se componen de los **monocitos** sanguíneos (véase figura 11-1) y las células derivadas de estos, como los **macrófagos, los macrófagos alveolares del pulmón, las células hepáticas de Kupffer, las células mesangiales intraglomerulares del riñon, los histiocitos del tejido conjuntivo, los osteoclastos, las células sinoviales A y las células de la microglia cerebral. Los macrófagos alveolares y de las serosas (p. ej., peritoneo)** son ejemplos de macrófagos «errantes». En cambio, las células de la **microglia cerebral** entran en el cerebro durante el nacimiento del ser humano y allí se diferencian en células fijas. Algunas **células dendríticas** son células mieloides y pueden proceder de monocitos.

Los **monocitos** son células unilobuladas, de 10-18 (xm de diámetro y con un núcleo reniforme. Representan del 3% al 8% de los leucocitos de la sangre periférica. Diferentes citocinas o ambientes celulares facilitan la diferenciación de las células primitivas mieloides y los monocitos en los diversos tipos de macrófagos y células dendríticas. Estas formas celulares maduras poseen unas morfologías diferentes que se corresponden con la localización tisular y la función finales y pueden expresar un subgrupo de actividades de los macrófagos o de sus marcadores celulares de superficie.

Los **macrófagos** son células de vida larga y propiedades fagocíticas que contienen lisosomas y, al contrario de los neutrófilos, poseen mitocondrias. Los macrófagos desempeñan las siguientes funciones básicas: *1)* fagocitosis; *2)* presentación del antígeno a los linfocitos T para iniciar respuestas inmunitarias específicas, y *3)* secreción de citocinas para activar y facilitar la aparición de las respuestas innatas e inmunológicas (figura 11-6). Los macrófagos expresan receptores de superficie celular para la porción Fe de la inmunoglobulina (Ig) G **(Fc-yRI, Fc-yRII y FC-YRIII),** así como para el producto C3b de la cascada del complemento **(CRI, CR3).** Estos receptores facilitan la fagocitosis de los antígenos, las bacterias o los virus recubiertos por las citadas proteínas. Asimismo, poseen **receptores tipo *toll* o de otro tipo** que son capaces de reconocer los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos y de activar la aparición de respuestas protectoras. Igualmente, los macrófagos expresan el **antígeno CPH de clase II,** el cual les permite presentar el antígeno a los linfocitos T cooperadores CD4 con el fin de iniciar la respuesta inmunitaria. En respuesta a la interacción con las bacterias, los macró-

TABLA 11-5. Comparación entre linfocitos T y B

Propiedades	Linfocitos T	Linfocitos B
Origen	Médula ósea	Médula ósea
Maduración	Timo	Equivalente bursal: médula ósea, parches de Peyer
Funciones	Cooperador: producción de atocinas para iniciar y promover una respuesta inmunitaria DTH: promoción y ampliación de la respuesta inflamatoria CTL: clase 1 MHC, citólisis restringida	Producción de anticuerpos Presentación de antígenos para linfocitos T
Respuesta protectora	Resolución de infecciones intracelulares y (nicóticas	Protección frente a una nueva exposición, difusión en bloque del agente en la sangre, opsonización, etc.
Productos*	Citocinas, -y-interferón, factores de crecimiento, sustancias citolíticas (perforina, granzimas)	IgM, IgD, IgG, IgA o IgE
Señales de superficie diferenciales	CD2 (receptores de eritrocitos de carnero), TCR, CD3, CD4 o CD8	Anticuerpos de superficie, receptores complementarios, antígenos de clase II MHC
Subconjuntos	CD4 THO: precursor colaborador CD4TH1: crecimiento, macrofagia y CTL(DHT) activados CD4 TH2: crecimiento de linfocitos B, cambio de clase CD4 TH3: cambio de clase-IgA, supresión CD8: linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8: células supresoras Células de memoria: respuesta de larga duración, anamnésica	Linfocitos B: presentación de anticuerpos y antígeno Células plasmáticas: fábricas de anticuerpos diferenciados a término Células de memoria: respuesta de larga duración, anamnesis

CTL, linfocito citotóxico, DTH, hipersensibilidad de tipo retardado; Ig, inmunoglobulina; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; TCR, células receptoras T.
* Dependiendo del subconjunto.

fagos secretan **interleucina-1, interIeucina-6, factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-12** y otras moléculas que estimulan las respuestas inmunológica e inflamatoria (incluida la aparición de fiebre). Una linfocina derivada de los linfocitos T, **interferón *y*,** activa los macrófagos. Los **macrófagos activados** incrementan su capacidad de fagocitosis, destrucción y presentación de antígenos.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las **células dendríticas (CD)** de origen mieloide y linfoide presentan una especie de tentáculos y son CPA especializadas que también pueden producir citocinas. Tanto en sangre como en los tejidos se encuentran distintas células dendríticas inmaduras, como las **células de Langerhans** en la piel, **células intersticiales** en la dermis, las **células dendríticas marginales** en el bazo y las células dendríticas del **hígado, timo, centros germinativos de los ganglios linfáticos** y **sangre.** Las CD inmaduras capturan y fagocitan antígenos de forma eficiente, liberan citocinas con el fin de activar y dirigir la respuesta inmunitaria posterior, y luego se transforman para convertirse en células dendríticas maduras.

LINFOCITOS

Los linfocitos son células de diámetro comprendido entre 6 y 10 |im (menor que los leucocitos). Las dos principales clases de linfocitos, **linfocitos B y linfocitos** T, poseen un núcleo grande y un citoplasma no granuloso y de menor tamaño. Aunque los linfocitos B y T no se diferencian entre sí por sus características morfológicas, pueden hacerlo por su función y sus marcadores de superficie (tabla 11-5). Las células linfoides que no son linfocitos B ni T (células no B/no T o células nulas) son unos linfocitos granulosos grandes (LGL) que se conocen también como **linfocitos NK.**

Aunque la función primaria de los **linfocitos B** es la **producción de anticuerpos,** también pueden «internalizar» el antígeno, procesarlo y presentarlo a los linfocitos T para iniciar o potenciar la respuesta inmunitaria. Los linfocitos B se identifican por la presencia de inmunoglobulinas, moléculas CPH de clase II y receptores de los productos C3b y C3 de la cascada del complemento (CR1, CR2) en su superficie celular (figura 11-7). El nombre de estas células procede del lugar donde ocurre su diferenciación en las aves (la bolsa de Fabricio) y la médula ósea *(bone marrow)* de los mamíferos. Sin embargo, los linfocitos B también pueden diferenciarse en el hígado y el bazo fetales. Una vez activados, los linfocitos B se convierten en **células de memoria,** las cuales expresan el marcador de superficie CD45RO y circulan hasta que son inactivadas por un antígeno específico, o acaban diferenciándose en células plasmáticas. Las **células plasmáticas** poseen núcleos pequeños y un citoplasma grande para llevar a cabo su función de producción de anticuerpos.

Los **linfocitos T** deben su nombre al hecho de desarrollarse en el timo. En respuesta a un antígeno extraño, los linfocitos T desempeñan estas dos funciones principales:

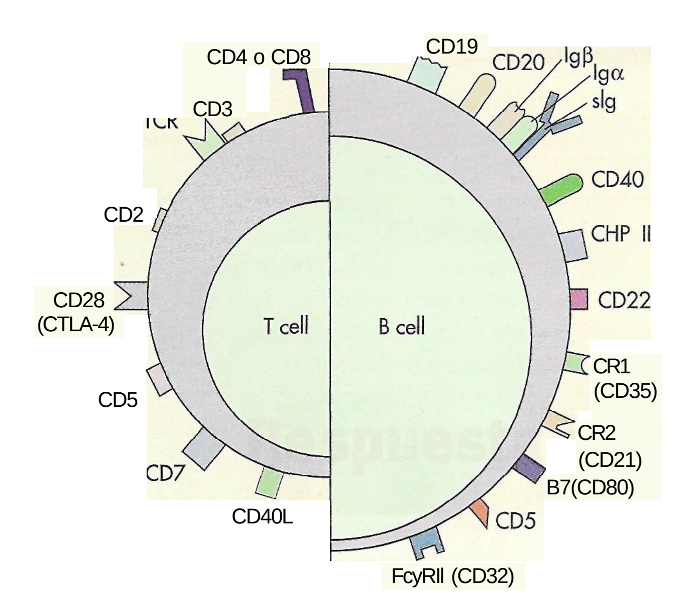


FIGURA 11-7. Marcadores de superficie de los ünfocitos B y T humanos.

1. Control, supresión (cuando es preciso) y activación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias mediante la liberación de citocinas.
2. Destrucción directa de tumores, células infectadas por virus y células exógenas (p. ej., injertos de tejidos).

Los ünfocitos T representan del 60% al 80% de los leucocitos de la sangre periférica.

Inicialmente, los ünfocitos T se diferenciaron de los B por su capacidad para fijar y rodearse de hematíes de oveja (formando rosetas) a través de la molécula CD2. Todos los Ünfocitos T expresan en su superficie un **receptor de ünfocitos T (TCR)** de fijación de antígenos (que se asemeja a un anticuerpo, aunque no lo es), así como proteínas **asociadas a CD2** y **CD3** (véase figura 11-7). Los ünfocitos T se dividen en tres grupos principales en función del tipo de TCR que posean y la expresión de dos proteínas en la superficie celular (CD4 y CD8). La mayor parte de los ünfocitos expresan el receptor **TCR** a(3. Los **ünfocitos T que expresan CD4** son fundamentalmente células productoras de citocinas, las cuales ayudan a iniciar y madurar las respuestas inmunitarias, activan los macrófagos con el fin de inducir respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) y un subgrupo de ellas es capaz de inhibir las respuestas. A su vez y dependiendo de la gama de citocinas que secrete y el tipo de respuesta inmunitaria que promuevan, los ünfocitos T CD4 se subdividen en los subgrupos THO, TH1, TH2 y TH3. Los ünfocitos TH1 facilitan las respuestas celulares locales inflamatorias y de hipersensibilidad de tipo diferido DTH, mientras que los ünfocitos TH2 potencian la producción de anticuerpos. Por su parte, los ünfocitos TH3 favorecen la producción de IgA y la tolerancia de los ünfocitos T. Aunque los **ünfocitos** T **CD8** también liberan citocinas, son más conocidos por su capacidad de reconocimiento y destrucción de las células infectadas por virus, los trasplantes de tejidos extraños (aloinjertos) y las células tumorales como ünfocitos T citolíticos o *killer*. Los ünfocitos T CD8 también se ocupan de inhibir las respuestas inmunitarias. Asimismo, los ünfocitos T producen **células de memoria** que expresan CD45RO. Cuando se han diferenciado, los ünfocitos T CD4 y CD8 efectores expresan el antígeno CPH de clase II. Un número variable de ünfocitos T expresa el **TCR** yo, pero no el CD4 o CD8. Por regla general, estas células residen en la piel y las mucosas y son importantes para la inmunidad innata.

Aunque los **ünfocitos NK de gran tamaño** se asemejan a los ünfocitos T CD8 en su función citolítica frente a las células tumorales e infectadas por virus, difieren en cuanto al mecanismo de identificación de la célula diana. Los ünfocitos NK también poseen receptores Fe y participan en la destrucción dependiente de anticuerpos; de ahí su nombre de **células de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (células K o ADCC).** Los granulos citoplásmicos de estas células contienen proteínas citolíticas que intervienen en el proceso de destrucción.

PREGU

En un curso de introducción, un profesor enseñaba los diferentes tipos de células inmunológicas con los siguientes apodos. Indique cuáles son apropiados y cuáles no.

1. Macrófago: *Pac man* (en los juegos de ordenador, un personaje que come puntos, pero que también se come a los «malos» cuando está activado).
2. Ganglio linfático: departamento de policía.
3. Linfocito T CD4: sargento de oficina/funcionario.
4. Linfocito T CD8: policía «de calle»/oficial de patrulla.
5. Linfocito B: diseño de productos y compañía de construcción.
6. Célula plasmática: fábrica.
7. Mastocito: unidad activable de armamento químico.
8. Neutrófilo: recolector y desinfectante de basura.
9. Célula dendrítica: valla de anuncios.

Bibliografía

Abbas AK et al: *Cellular and molecular immunology,* ed 5, Philadelphia, 2003, WB Saunders.
Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: *Kuby immunology,* ed 5, New York, 2003, WHFreeman.
Janeway CA et al: *Immunoblology: The immune system in health and disease,* ed 6, New York, 2004, Current Biology Publications and Garland Press.
Male D. *Immunology,* ed 4. London, 2004, Elsevier.
Male D et al: *Advanced immunology,* ed 3, St Louis, 1996, Mosby.
Roitt I, Brostoff J, Male D: *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996, Mosby.
Sompayrac L: *How the immune system works,* ed 2, Malden, Mass, 2003, Blackwell Scientific.
Trends in Immunology: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

C A P ÍT U L O   12

Respuesta inmunitaria humoral

El componente molecular primario de la respuesta inmunitaria humoral son los anticuerpos. Las moléculas de anticuerpo son sintetizadas por los linfocitos B y las células plasmáticas en respuesta a la exposición a un antígeno. Los anticuerpos confieren protección ante un nuevo contacto a un agente infeccioso, impiden la propagación del agente en la sangre y facilitan su eliminación. Para conseguir estos objetivos, nuestro organismo debe disponer de un repertorio extraordinariamente grande de moléculas de anticuerpos capaces de reconocer el enorme número de moléculas y de agentes infecciosos al que nos vemos expuestos. Además de interactuar de manera específica con las estructuras exógenas, los anticuerpos deben interactuar con las células y los sistemas del organismo anfitrión (p. ej., sistema del complemento, macrófagos) con el objeto de facilitar la eliminación del antígeno y la activación de las posteriores respuestas inmunitarias (cuadro 12-1). Asimismo, las moléculas de anticuerpos también actúan como receptores de superficie celular que estimulan la proliferación de los linfocitos B adecuados y la producción por los mismos de un mayor número de estas moléculas tras la exposición al antígeno.

Inrr ;enos, antígenos y epítopos

El organismo humano (el organismo anfitrión) considera como «exógenas» a casi todas las proteínas e hidratos de carbono asociados a un agente infeccioso, bacteria, hongo, virus o parásito, las cuales pueden inducir la aparición de una respuesta inmunitaria. Cualquier proteína o hidrato de carbono capaz de desafiar el sistema inmunitario e iniciar una respuesta inmunitaria recibe el nombre de **inmunógeno** (cuadro 12-2). Los inmunógenos pueden contener más de un antígeno (p. ej., las bacterias). Un **antígeno** es una molécula reconocida por anticuerpos específicos o por los linfocitos T. Un **epítopo (determinante antigénico)** se define como aquella estructura molecular real que interacciona con una sola molécula de anticuerpo. En una proteína, un epítopo puede estar formado por una secuencia específica **(epítopo lineal)** o bien por una estructura tridimensional **(epítopo conformacional).** Los antígenos y los inmunógenos contienen habitualmente varios epítopos (cada uno de los cuales puede fijarse a una molécula de anticuerpo diferente). Tal como se estudia más adelante, cada **anticuerpo monoclonal** reconoce a un epítopo determinado.

No todas las moléculas son inmunógenas. En general, *los inmunógenos más potentes son las proteínas, los hidratos de carbono son inmunógenos más débiles* y *los lípidos* y *los ácidos nucleicos son inmunógenos débiles.* Por regla general, el inmunógeno debe tener un tamaño suficiente y las proteínas han de poder ser degradadas por los fagocitos para que puedan ser «presentadas» a los linfocitos con el fin de iniciar una respuesta inmunitaria. A menudo, los **haptenos (inmunógenos incompletos)** son excesivamente pequeños para inmunizar (es decir, iniciar una respuesta) a un sujeto, si bien los anticuerpos reconocen su presencia. Los haptenos se convierten en inmunógenos mediante su unión a una **molécula transportadora,** como una proteína. Por ejemplo, el dinitrofenol conjugado con la albúmina sérica bovina actúa como inmunógeno para el hapteno dinitrofenol.

Durante la inmunización artificial (p. ej., administración de vacunas), se utiliza un coadyuvante para reforzar la respuesta generada por un antígeno. En general, los **coadyuvantes** prolongan la presencia del antígeno en los tejidos y activan o facilitan la captación del inmunógeno por las células dendríticas (CD), los macrófagos y los linfocitos. En teoría, el coadyuvante activa respuestas que remedan un desafío antigénico natural, como el que se produciría durante una infección. La mayor parte de las vacunas se precipita en alumbre para facilitar una liberación lenta del antígeno y su captación por los macrófagos. Cuando se emulsifican en el llamado coadyuvante completo de Freund (formado por micobacterias destruidas por calor en aceite mineral), las células se estimulan y se produce una liberación lenta del antígeno. Aunque el

CUADRO 12-1. Acción antimicrobiana de los anticuerpos

Son opsonizantes: favorecen la ingestión y destrucción por células fagocíticas (IgG)
Neutralizan (bloquean la unión) las toxinas y los virus
Aglutinan las bacterias: pueden ayudar a su eliminación
Convierten en móviles a los microorganismos inmóviles
Se combinan con antígenos en la superficie microbiana y activan la cascada del complemento, con lo que inducen la aparición de una respuesta inflamatoria y atraen anticuerpos séricos y fagocitos jóvenes al sitio de la lesión
Se combinan con antígenos en la superficie microbiana y activan la cascada del complemento, «anclando» de este modo el complejo de ataque de membrana relacionado con los componentes C5b-C9

CUADRO 12-2. Definiciones

Antfgeno: sustancia que es *reconocida* en la respuesta inmunitaria
Antígenos T-depend¡entes: antígenos que deben ser presentados a los linfocitos T y B para la producción de anticuerpos
Antígenos T-independientes: antígenos que poseen unas estructuras grandes y repetidas (p. ej., bacterias, flagelina, lipopolisacárido, polisacárido)
Coadyuvante: sustancia que favorece la aparición de una respuesta inmunitaria frente a un inmunógeno
Epítopo: estructura molecular que es reconocida en la respuesta Inmunitaria
Hapteno: inmunógeno incompleto que no puede iniciar una respuesta, pero que es reconocido por los anticuerpos
Inmunógeno: sustancia capaz de ocasionar la *aparición* de una respuesta inmunitaria
Portador: proteína modificada por un hapteno para ocasionar la aparición de una respuesta

coadyuvante completo de Freund no se puede utilizar en el ser humano, se están estudiando otros coadyuvantes más modernos y menos tóxicos para su aplicación en las vacunas humanas. Entre estos modernos coadyuvantes se encuentran liposomas (complejos lipídicos definidos), componentes de la pared celular bacteriana, «armazones» moleculares para el antígeno y surfactantes poliméricos. La toxina del cólera y la linfotoxina de *Escherichia coli* son potentes coadyuvantes de los anticuerpos secretores (inmunoglobulina [Ig] A).

Algunas moléculas no provocan una respuesta inmunitaria en ciertos sujetos. Durante el crecimiento fetal, el organismo desarrolla una **tolerancia inmunitaria** frente a autoantígenos, así como a antígenos exógenos que pudieran penetrar en su interior antes de haber finalizado la maduración del sistema inmunitario. Sin embargo, en etapas posteriores de la vida puede aparecer tolerancia en ciertas condiciones especiales; por ejemplo, la ingestión de altas concentraciones de mielina de origen bovino puede hacer que un individuo desarrolle tolerancia frente a la mielina. Se ha propuesto la utilización de este mecanismo como tratamiento potencial de la autoinmunopatogenia que origina la esclerosis múltiple.

El tipo de respuesta inmunitaria iniciada por un inmunógeno depende de su estructura molecular. Puede dar lugar a una respuesta humoral primitiva, aunque rápida, frente *apolisacáridos bacterianos, peptidoglucano o flagelina.* Estas moléculas se conocen con el nombre de **antígenos independientes de linfocitos T** y poseen una gran estructura repetitiva que provoca una activación directa de los linfocitos B y la producción de anticuerpos sin la participación de los linfocitos T. En estos casos, la respuesta consiste tan sólo en la producción de anticuerpos IgM y no consigue estimular la aparición de una respuesta de memoria (refuerzo). La transición de una respuesta de IgM a una respuesta de IgG, IgE o IgA constituye un importante cambio para el linfocito B y equivale a un proceso de diferenciación celular. Ello requiere la colaboración de los linfocitos T en forma de citocinas. Por tanto, el antígeno debe ser reconocido y estimular tanto los linfocitos B como los linfocitos T. Por regla general, los **antígenos dependientes de linfocitos T** son proteínas y estimulan las cinco clases existentes de inmunoglobulinas, provocando la aparición de una respuesta de **memoria** (refuerzo secundario).

Junto a la estructura del antígeno, la cantidad, la vía de administración y otros factores influyen en el tipo de respuesta inmunitaria, como en los tipos de anticuerpos producidos. Por ejemplo, la administración por vía oral o nasal de una vacuna favorece la producción de una forma secretora de IgA (slgA) que no se produciría si la vacuna se administrase por vía intramuscular.

Tipos y estructuras de las inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas se componen de, al menos, dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, un dímero de dímeros. Se subdividen en clases y subclases según la estructura y la distinción antigénica de sus cadenas pesadas. Las principales formas de anticuerpos son IgG, IgM e IgA; por el contrario, IgD e IgE representan menos del 1% del total de inmunoglobulinas. Las clases de inmunoglobulinas IgA e IgG se subdividen, a su vez, en función de diferencias en la porción Fe. Existen cuatro subclases de IgG, designadas IgGl-IgG4, y dos subclases de IgA (IgAl e IgA2) (figura 12-1).

Las moléculas de anticuerpo tienen forma de Y; asimismo, poseen dos principales regiones estructurales que son las que regulan las dos principales funciones de la molécula (tabla 12-1; véase figura 12-1). El denominado **sitio de combinación del antígeno/región variable** debe ser capaz de identificar e interactuar de manera específica con el epítopo de un antígeno. Cada individuo produce un gran número de diferentes moléculas de anticuerpos, cada una de las cuales posee una «región variable» distinta, con el objeto de reconocer el número aparentemente infinito de antígenos de la naturaleza, La **porción** Fe (el tallo del anticuerpo en forma de Y) interacciona con los sistemas y las células del organismo anfitrión

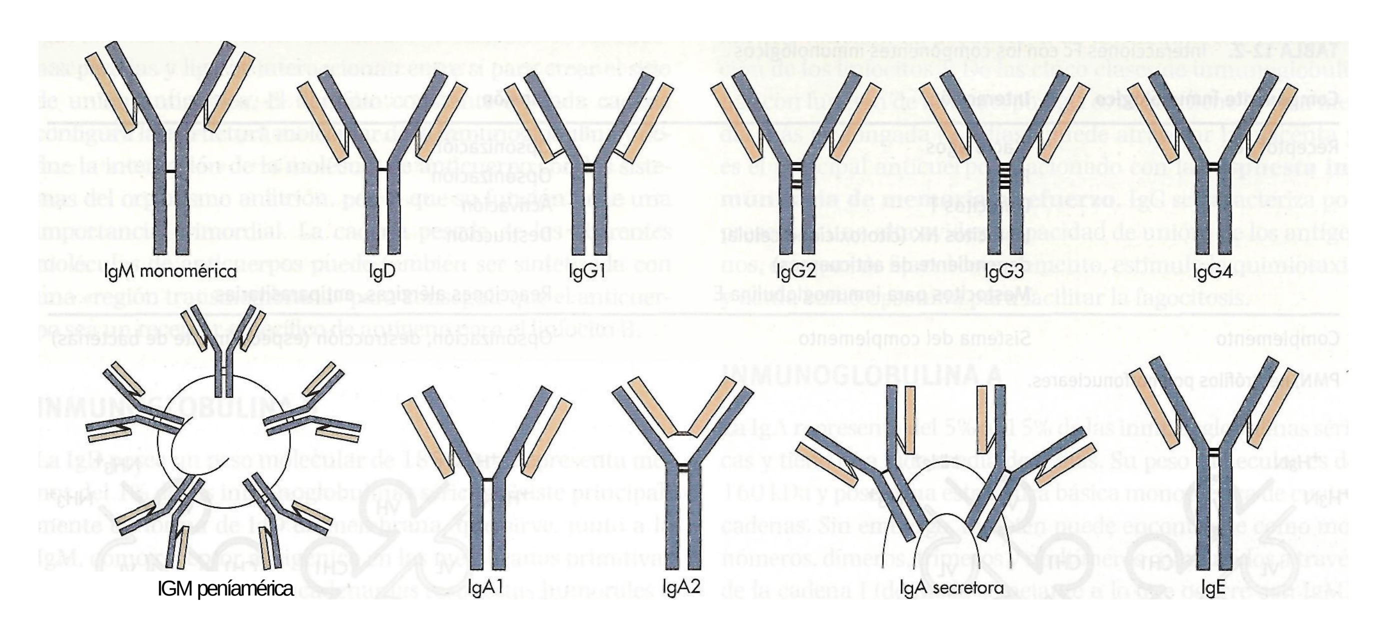


FIGURA 12-1. Estructuras comparadas de las clases y subclases de inmunoglobuünas (Ig) en el ser humano. IgA e IgM se encuentran unidas por la cadena J formando multímeros. La IgA puede adquirir el componente secretor para atravesar las células epiteliales.

TABLA 12-1. Inmunoglobuünas

Ig	IgM	IgD	IgG	IgE	IgA
Asociación subclase CD4 cooperador	T-independiente yTHI		TH1.TH2	TH2	TH2.TH3
Ig total (%)	5-10	<1	85	<1	5-15
Peso molecular (kDa)	900	185	154	190	160 (+dímero)
Clase de cadena H	i/	5	Y	E	a
Subclase	-	-	y-1, y-2, y-3, y-4	-	a-1, a-2
Vida media en suero (días)	5	2-3	23	2-3	6
Principal sitio de acción	Suero	Receptor de linfocitos B	Suero y tejidos	Mastocitos	Secreciones
Principal efecto biológico	Resistencia precipitina, respuesta primaría	Activación de linfocitos B	Resistencia: opsonina, respuesta secundaria	Anafilaxis	Resistencia: protección de mucosas
Fijación del complemento	++++	-	+++	-	+
Opsonina para macrófagos, PMN			+		
Secreción en mucosas	-	-	-	-	+
Paso a través de la placenta	-				

PMN, Neutrófilos (leucocitos) polimorfonucleares; +/-, actividad relativa.

con el fin de facilitar la eliminación del antígeno y la activación de posteriores respuestas inmunitarias. El fragmento Fe se ocupa de la fijación del complemento y la unión de la molécula a los receptores de inmunoglobuünas (FcR) localizados en la superficie celular de macrófagos, los linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK) y los linfocitos T. En el caso de la IgG y la IgA, la porción Fe interacciona con otras proteínas para favorecer así los procesos de transferencia a través de la placenta y las mucosas, respectivamente (tabla 12-2). Por otra parte, cada uno de los distintos tipos de anticuerpo puede incorporar durante su síntesis una **porción transmembrana** que lo convierte en un receptor de antígenos de la superficie celular.

La IgG y la IgA poseen una **región bisagra** que es flexible, rica en prolina y susceptible de ser escindida por las enzimas proteolíticas. La digestión de las moléculas de IgG por la **papaína** crea dos fragmentos **Fab** y un fragmento Fe (figura 12-2). Cada

yiWW : W"-

TABLA 12-2. Interacciones Fe con los componentes inmunológicos

Componente inmunología)	Interacción	Función
Receptor Fe	Macrófagos	Opsonización
	PMN	Opsonización
	Linfocitos T	Activación
	Linfocitos NK (citotoxieldad celular dependiente de anticuerpos)	Destrucción
	Mastocitos para inmunoglobulina E	Reacciones alérgicas, antiparasitarias
Complemento	Sistema del complemento	Opsonización, destrucción (especialmente de bacterias)

PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

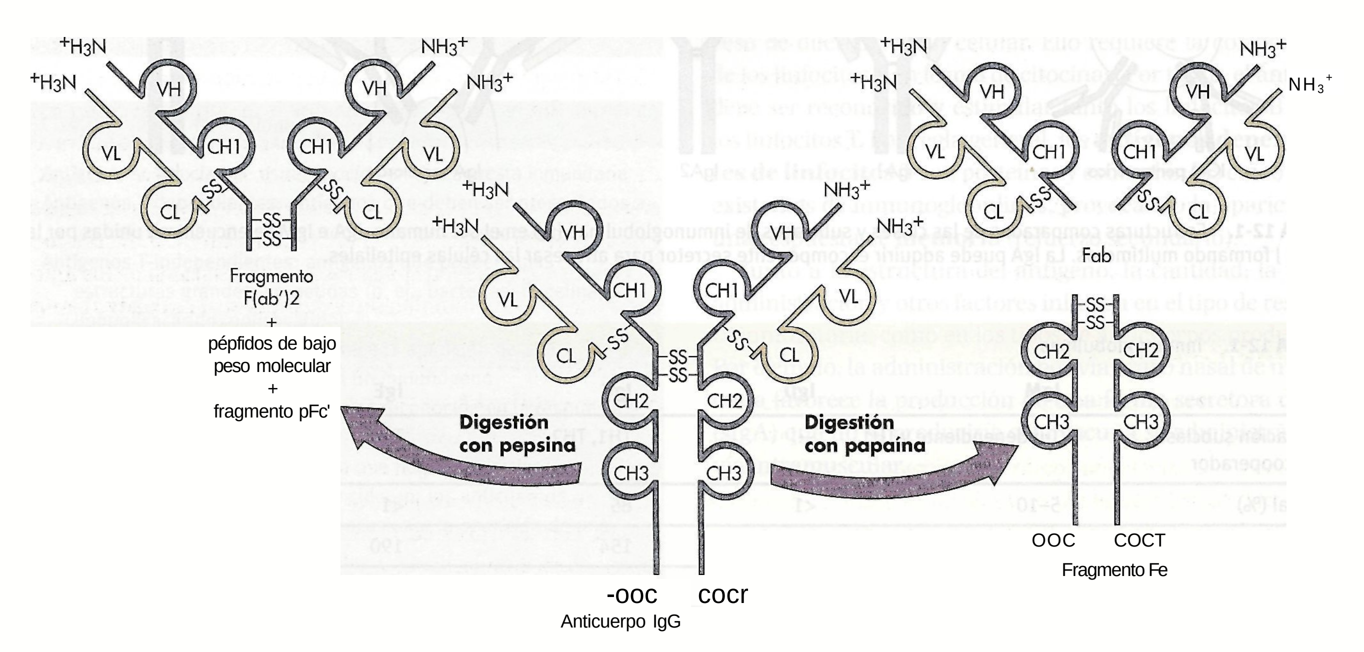


FIGURA 12-2. Digestión proteolítica de la inmunoglobulina G (IgG). El tratamiento con pepsina produce la aparición de un fragmento tipo dímero F(ab% El tratamiento con papaína produce fragmentos monovalentes Fab y un fragmento Fe. Aunque los fragmentos F(ab')$_2$v Fab pueden unirse al antígeno, no poseen una región Fe funcional. *En azul:* cadena pesada; *en naranja:* cadena ligera.

fragmento Fab posee un sitio de unión antigénica. La **pepsina** escinde la molécula, con lo que aparece un fragmento F(ab')$_2$ que posee dos sitios de unión antigénica y un fragmento pFc'.

Los diferentes tipos y partes de las inmunoglobulinas pueden también diferenciarse mediante la utilización de anticuerpos dirigidos frente a las distintas porciones de la molécula. Los **isotipos (IgM, IgD, IgG, IgA, IgE)** se determinan en función de los anticuerpos dirigidos frente a la porción Fe de la molécula. (El *isotipo* es el mismo para cada persona.) Aunque pueden existir diferencias **alotípicas** en moléculas de anticuerpos con un mismo isotipo, el isotipo contiene unas secuencias proteicas que son distintas entre una persona y otra (además de la región de unión antigénica). *(Cada una de ellas [«alo»] no puede poseer la misma IgG.)* El **idiotipo** se refiere a las secuencias proteicas de la región variable que generan el enorme número de regiones de unión antigénica. *(Existen numerosos idiotipos distintos.)*

Desde el punto de vista molecular, cada molécula de anticuerpo está formada por unas cadenas pesadas y ligeras que están codificadas por genes diferentes. La unidad inmunoglobulínica básica consta de **dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L).** IgM e IgA se componen de multímeros de esta misma estructura básica. Las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas se unen entre sí por **enlaces disulfuro.** Aunque las cinco clases de inmunoglobulinas presentan siempre dos tipos de cadenas ligeras -Ky X-, en una molécula específica tan sólo se encuentra un tipo. Aproximadamente el 60% de las moléculas de inmunoglobulina humana poseen cadenas ligeras K, y el 40% cadenas ligeras X. Existen **cinco tipos de cadenas pesadas,** una por cada isotipo de anticuerpos **(IgM,** *\i;* **IgG,** y; **IgD,** 8; IgA, a; **e** IgE, e). Los enlaces disulfuro formados en el interior de las cadenas definen los dominios moleculares existentes en cada cadena ligera. Las cadenas ligeras poseen un dominio variable y un dominio constante. Las cadenas pesadas presentan un dominio variable y tres (IgG, IgA) o cuatro (IgM,

IgE) dominios constantes. Los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras interaccionan entre sí para crear el sitio de unión antigénica. El dominio constante de cada cadena configura la estructura molecular de la inmunoglobulina y define la interacción de la molécula de anticuerpo con los sistemas del organismo anfitrión, por lo que su función tiene una importancia primordial. La cadena pesada de las diferentes moléculas de anticuerpos puede también ser sintetizada con una «región transmembrana» para conseguir que el anticuerpo sea un receptor específico de antígeno para el linfocito B.

INMUNOGLOBULINA D

La IgD posee un peso molecular de 18 5 kDa y representa menos del 1% de las inmunoglobulinas séricas. Existe principalmente en forma de IgD de membrana, que sirve, junto a la IgM, como receptor antigénico en las membranas primitivas del linfocito B para desencadenar las respuestas humorales a través de la activación de la proliferación de los linfocitos B. IgD e IgM son los únicos isotipos que pueden ser expresados de manera simultánea en una misma célula.

INMUNOGLOBULINA M

La IgM es el primer anticuerpo que se produce tras la exposición al antígeno; puede aparecer de manera independiente de los linfocitos T. En los adultos, la IgM representa aproximadamente del 5% al 10% del conjunto de inmunoglobulinas y tiene una vida media de 5 días. Se trata de una molécula pentamérica que posee cinco unidades inmunoglobulínicas unidas mediante enlaces disulfuro, así como la llamada cadena J, con un peso molecular total de 900 kDa. Teóricamente, esta inmunoglobulina presenta 10 sitios de unión antigénica. La IgM es la inmunoglobulina más eficiente para unirse al complemento. Un solo pentámero de IgM es capaz de activar la vía clásica del sistema del complemento. En la superficie de los linfocitos B existe IgM de tipo monomérico junto a IgD, donde actúa como receptor de antígenos. Puesto que IgM es una molécula relativamente grande, no puede pasar de la sangre hacia los tejidos. La IgM tiene una importancia destacada en lo que respecta a la inmunidad frente a antígenos polisacarídicos presentes en el exterior de los microorganismos patógenos. Esta inmunoglobulina también favorece la fagocitosis y la lisis bacteriana gracias a su capacidad de activación del complemento a través de la porción Fe. Asimismo, la IgM constituye un componente significativo de los factores reumatoides (autoanticuerpos).

INMUNOGLOBULINA G

La IgG representa, aproximadamente, el 85% de las inmunoglobulinas de los adultos. Tiene un peso molecular de 154 kDa y posee dos cadenas L y dos cadenas H (de 22.000 Da y 55.000 Da cada una, respectivamente). Las cuatro subclases de IgG difieren en estructura (véase figura 12-1), concentración relativa y función. La producción de IgG requiere la colaboración de los linfocitos T. De las cinco clases de inmunoglobulinas con función de anticuerpo, IgG es la que tiene la vida media más prolongada (23 días), puede atravesar la placenta y es el principal anticuerpo relacionado con la respuesta inmunitaria de memoria o refuerzo. IgG se caracteriza por presentar una alta avidez (capacidad de unión) de los antígenos, es capaz de fijar el complemento, estimula la quimiotaxis y actúa como opsonina para facilitar la fagocitosis.

INMUNOGLOBULINAA

La IgA representa del 5% al 15% de las inmunoglobulinas séricas y tiene una vida media de 6 días. Su peso molecular es de 160 kDa y posee una estructura básica monomérica de cuatro cadenas. Sin embargo, también puede encontrarse como monómeros, dímeros, trímeros y multímeros combinados a través de la cadena J (de modo semejante a lo que ocurre con IgM). Además de la IgA sérica, en las secreciones corporales existe una IgA secretora que confiere inmunidad local. La producción de IgA requiere la colaboración especializada de los linfocitos T, así como estimulación de la mucosa. Los coadyuvantes (p. ej., la toxina del cólera y bacterias atenuadas del género *Salmonella)* pueden provocar una respuesta de IgA. La IgA se une a un receptor poli-Ig de las células epiteliales para ser transportada en el interior de la célula. El receptor poli-Ig permanece unido a la IgA y a continuación es escindido para convertirse en el denominado compuesto secretor cuando la IgA secretora es secretada al exterior de la célula. Un ser humano adulto secreta aproximadamente 2 g diarios de IgA. Entre otras secreciones, la IgA secretora puede hallarse en el calostro, las secreciones intestinales y respiratorias, la saliva y las lágrimas. Los individuos con deficiencia de IgA presentan un aumento de la incidencia de infecciones del aparato respiratorio.

INMUNOGLOBULINA E

La IgE representa una proporción inferior al 1% de la cantidad total de las inmunoglobulinas y tiene una vida media cercana a 2,5 días. La mayor parte de esta molécula se encuentra unida a receptores Fe en los mastocitos, donde actúa como receptora de alérgenos y antígenos parasitarios. Cuando se une una cantidad suficiente de antígeno a la IgE del mastocito, la célula libera histamina, prostaglandina, factor de activación de las plaquetas y diversas citocinas. La IgE es importante en la protección frente a las parasitosis; asimismo, es responsable de la hipersensibilidad anañláctica (de tipo 1) (reacciones alérgicas de aparición rápida).

Inmunogenética

Aunque la respuesta inmunitaria basada en los anticuerpos puede reconocer hasta 10^8 estructuras, aún es capaz de am-

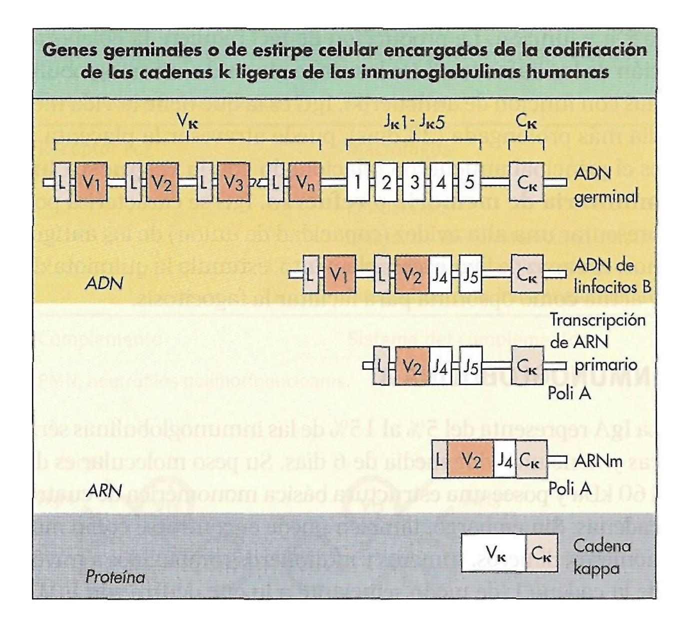


FIGURA 12-3. Reorganización de los genes germinales o de estirpe celular para producir las cadenas ligeras K de las inmunoglobulinas humanas. Durante el proceso de diferenciación en un linfocito pre-B, la recombinación genética yuxtapone uno de los 100 genes de la región V con un gen de la región J y un gen CK. Las restantes secuencias intermedias se eliminan por procesamiento del ARN mensajero mediante un proceso de corte y empalme *(splicing).* L, secuencia principal o líder.

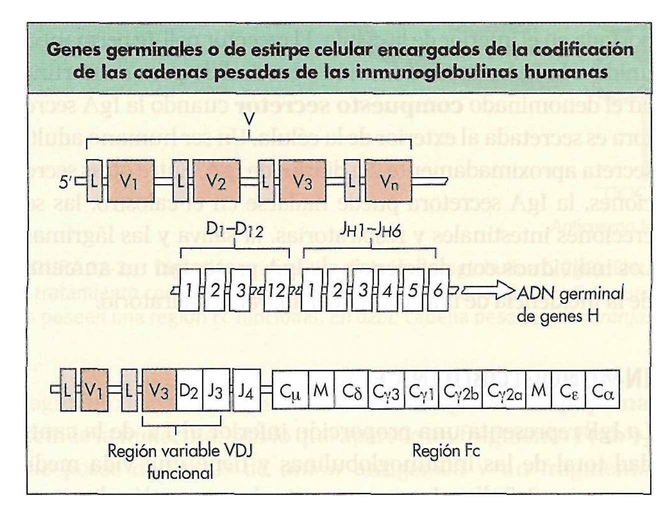


FIGURA 12-4. Reorganización de los genes germinales o de estirpe celular para producir las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (Ig) humanas. Una región V (de entre 100 posibles) se combina con un gen de la región D (de entre 12 posibles) y con un gen de la región J (de entre 6 posibles). Los genes de la región constante (correspondientes a IgM [u,], IgD [ó], IgG *[y],* IgE [E] e IgA [ce]) están unidos a la región VDJ. M, segmento de reglón transmembrana.

plificarse de forma específica y centrar una respuesta dirigida frente a una agresión concreta. Los mecanismos de generación de todo este repertorio de anticuerpos y las diferentes subclases de inmunoglobulinas están relacionados con los procesos genéticos asociados al desarrollo (diferenciación) del linfocito B (figuras 12-3 y 12-4).

Los cromosomas humanos 2, 22 y 14 contienen los genes para las cadenas K, A. y H, respectivamente, de las inmunoglobulinas. La **forma germinal** de estos genes se compone de distintos grupos independientes de unidades genéticas de las cadenas ligeras **(segmentos genéticos V y J)** y las cadenas pesadas **(segmentos genéticos V, D** y **J),** que se recombinan por mecanismos genéticos para generar las regiones variables de cada inmunoglobulina. A continuación, estas regiones variables se asocian a los segmentos genéticos C de la región constante. En el caso de la cadena ligera K, existen 300 segmentos genéticos V, 5 segmentos genéticos J y un segmento genético C. Por el contrario, el número de segmentos genéticos l para V y J es más limitado. En el caso de las cadenas pesadas, se han identificado entre 300 y 1000 genes V, 12 genes D y 6 genes J (cadena pesada), pero tan sólo 9 genes C (uno para cada clase y subclase de anticuerpo [m; d; g_3, g_1 g_2 y g_4; e. a_1 y a_2]). Asimismo, los segmentos genéticos de los péptidos de la región transmembrana pueden fijarse a los genes de cadena pesada y permitir que la molécula de anticuerpo se inserte en la membrana del linfocito B como un receptor de activación antigénica.

La producción de la molécula final de anticuerpo requiere tanto un proceso de recombinación genética del ácido desoxirribonucleico (ADN) como un procesamiento postranscripcional del ácido ribonucleico (ARN) para ensamblar el gen de la inmunoglobulina y el ARN mensajero (ARNm) (figura 12-5). Cada uno de los segmentos V, D y J está flanqueado por unas secuencias de ADN que favorecen **la recombinación direccional y la pérdida de las secuencias intermedias de ADN.** La yuxtaposición aleatoria de los segmentos genéticos V y J de las cadenas ligeras y los segmentos genéticos V, D y J de las cadenas pesadas produce la «región variable» de las cadenas de inmunoglobulina. Estas reacciones de recombinación son análogas al proceso de emparejamiento y cosido de patrones semejantes a partir de un amplio muestrario de telas para después recortar los tramos intermedios de paño sobrante. La **mutación somática** del gen de la inmunoglobulina tiene lugar en una etapa posterior en linfocitos B activados en fase de proliferación, con lo que se consigue aumentar el número ya de por sí enorme de posibles secuencias de codificación de la región variable y, asimismo, matizar al máximo la respuesta inmunitaria específica que tendrá lugar. La unión por recombinación de las secuencias de región variable (VDJ) al comienzo de los segmentos genéticos C produce un gen de cadena pesada que contiene las secuencias m, *d;* g_3, g_1 g_2 y g_4;e; y a_1 y a_2 en el orden indicado. En los linfocitos pre-B y linfocitos B inmaduros se producen moléculas de ARNm que contienen los segmentos genéticos de la región variable conectados a las secuencias genéticas C por m y 5. El procesamiento del ARNm elimina las secuencias *\x o* bien 8 (como si se tratase de un intrón), de modo que se obtiene la inmunoglobulina final. El linfocito pre-B expresa IgM citoplásmica, mientras que el linfocito B expresa IgM citoplásmica y de superficie celular e IgD de superficie celular. IgM e IgG son los únicos isotipos que se pueden expresar en una misma célula.

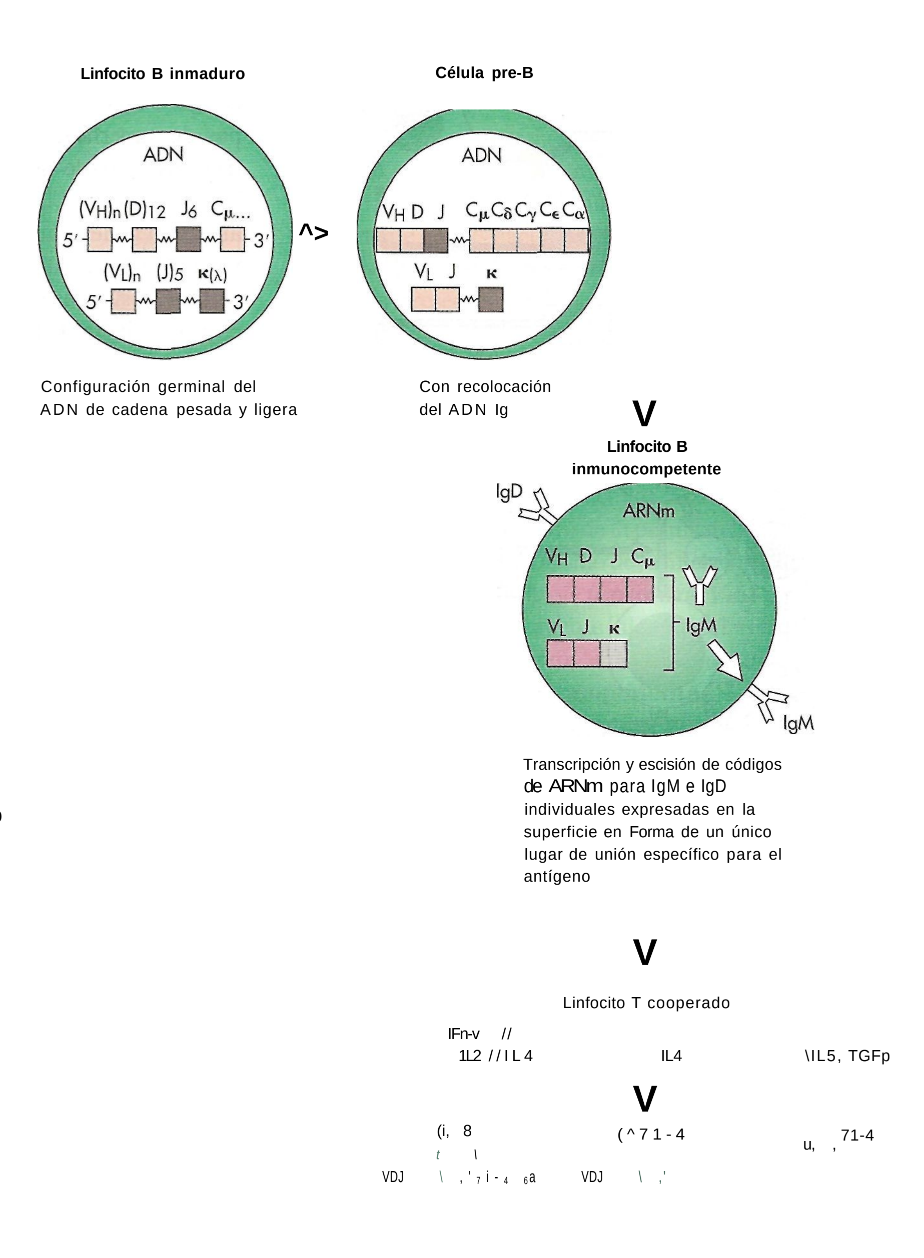


FIGURA 12-5. La diferenciación del linfocito B favorece la recombinación genética y el cambio de clase. Las regiones de cambio localizadas por delante de los genes de región constante (incluidas las subclases de inmunoglobulina [Ig] G) permiten la unión de una región VDJ preformada con diferentes genes de región constante de cadena pesada, con lo que se eliminan genéticamente u, 6 y los restantes genes intermedios. De este modo, se genera un gen de inmunoglobulina con la misma región VDj (con excepción de la mutación somática), pero con unos genes diferentes de cadena pesada. El procesamiento del ARN mensajero (ARNm) mediante un proceso de corte y empalme *(splicing)* ocasiona el ARNm final de IgMeIgD.

En los Iinfocitos B maduros puede tener lugar un **cambio de clase de inmunoglobulina** (de IgM a IgG, IgE o IgA) como respuesta a diferentes citocinas producidas por los Iinfocitos T cooperadores CD4 TH1, TH2 o TH3. Mediante un proceso de recombinación genética, se yuxtapone la secuencia de región constante apropiada con las secuencias de región variable, y este proceso conlleva la pérdida de los segmentos genéticos intermedios de la región C (véase figura 12-5). Con excepción de 5, cada uno de los segmentos genéticos C se encuentra precedido por una secuencia de ADN denominada **sitio de cambio.** Tras recibir una señal adecuada o por parte de citocinas, el sitio de cambio localizado delante de la secuencia ¡ise recombina con el situado delante de las secuencias y_{it} y_t, Y/2; *o y-4* o *a\;* *o* a_2, con lo que aparece un asa de ADN que posteriormente es eliminada. El procesamiento del ARN transcrito genera el ARNm final destinado a la proteína de cadena pesada de la inmunoglobulina. Por ejemplo, la producción de IgGl tendría su origen en la escisión del ADN que contiene los segmentos genéticos G¿ C_6 y Cy_3 para unirse a la región variable del segmento genético C yi- **El cambio de clase de inmunoglobulina no introduce ningún cambio en la región variable.**

Los pasos finales de la diferenciación de los Iinfocitos B en células de memoria o células plasmáticas tampoco modifica el gen del anticuerpo. Las **células de memoria** son Iinfocitos B de vida larga con capacidad de respuesta frente a los antígenos y que expresan el marcador de superficie CD45RO. En etapas posteriores de la vida, las células de memoria pueden ser activadas por antígenos para dividirse y producir anti-

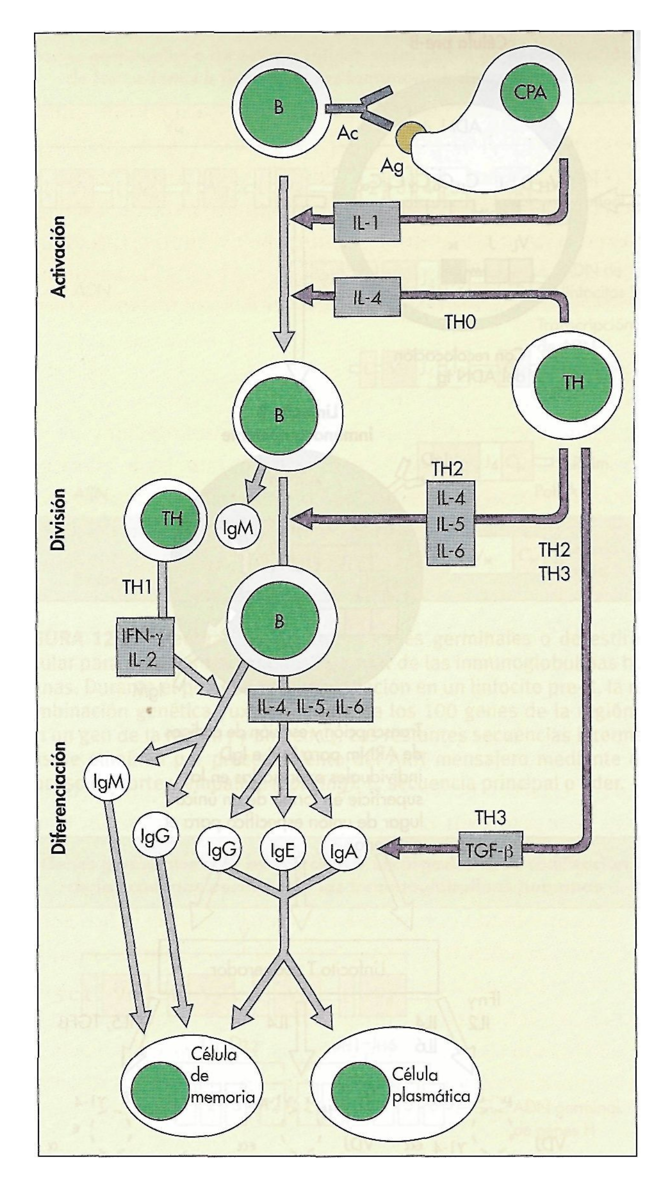


FIGURA 12-6. Activación del linfocito B. ta unión del antígeno, el entrecruzamiento de los receptores celulares de superficie, el producto C3d del complemento, la endotoxina y las citocinas activan el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B. Unas citocinas específicas dirigen el desarrollo del linfocito B para producir anticuerpos asociados a TH1, TH2 o TH3. CPA, célula presentadora de antfgenos; IFN-y, ¡nterferón *y;* Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; TGF-|3, factor de crecimiento (3.

cuerpos específicos. Las **células plasmáticas** son unos linfocitos B diferenciados que poseen un núcleo pequeño y un citoplasma grande con un extenso retículo endoplásmico. Las células plasmáticas son «fábricas» de anticuerpos.

Respuesta humoral

Los procesos genéticos descritos previamente ocasionan la aparición de un repertorio inicial de inmunoglobulinas IgM e IgD en los linfocitos pre-B (figura 12-6). La diferenciación del linfocito pre-B en un linfocito B se acompaña de La expresión de IgM e IgD en la superficie celular. Asimismo, los anticuerpos de superficie celular se asocian a unos receptores de transducción de señales situados en la membrana (Ig-a [CD79a] e Ig-|3 [CD79b]) a través de los cuales la unión del antígeno genera una señal de activación. Esta señal de activación se encuentra mediada por una cascada de tirosinacinasas, fosfolipasa C y flujos de calcio que activan la transcripción y la proliferación celular. Otras moléculas de superficie, como el receptor CR2 (CD21) del complemento (C3d) amplifican esta señal de activación. Los antígenos independientes de linfocitos T entrecruzan un número suficiente de anticuerpos de superficie para estimular el crecimiento de los linfocitos B específicos de antígeno. De este modo, y en un proceso denominado **expansión clonal,** se incrementa el número de cada una de las subpoblaciones de linfocitos B que reconoce de forma más eficaz los diferentes epítopos del antígeno. La producción de anticuerpos frente a antígenos dependientes de linfocitos T requiere la interacción del linfocito B con el linfocito T cooperador *(helper) a* través del CD40 (en el linfocito B), el CD40L (en el linfocito T) y la acción de citocinas (interleucina-4 [IL-4], IL-5, IL-2 o interferón Y) y el componente C3d del complemento.

La **expansión clonal** de los linfocitos B específicos de antigeno incrementa el número de «fábricas» de producción de los anticuerpos más significativos, con lo que aumenta la potencia de la respuesta humoral. La activación de los linfocitos B favorece, asimismo, la ***mutación somática** de la región variable, de modo que incrementa la diversidad de moléculas de anticuerpo* dirigidas frente a un antígeno específico. Se produce una estimulación preferencial de los clones de linfocitos B que expresan anticuerpos con un poder máximo de unión de antígenos (es decir, se selecciona la aparición de una respuesta humoral más potente).

Las diferentes combinaciones de citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores inducen el cambio de clase de inmunoglobulina. **Las respuestas de los linfocitos cooperadores TH1 (IL-2, interferón y) promueven la producción de IgM e IgG. Por el contrario, las respuestas de los linfocitos cooperadores TH2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) favorecen la producción de IgM, IgG, IgE e IgA. La IL-5 y el llamado factor P(TGF-¡3) de transformación del crecimiento potencian especialmente la producción de IgA.** El desarrollo de las células de memoria implica la colaboración de los linfocitos T cooperadores. Su diferenciación terminal crea la célula productora de anticuerpos por excelencia, la célula plasmática.

La respuesta humoral primaria se caracteriza por la producción inicial de IgM. A medida que madura la respuesta inmunitaria, se observa un aumento rápido de la concentración de anticuerpos IgG (figura 12-7). Los anticuerpos IgM aparecen en sangre entre 3 días y 2 semanas después de la exposición a un nuevo inmunógeno. Los primeros anticuerpos fabricados reaccionan con el antígeno residual y, por tan-

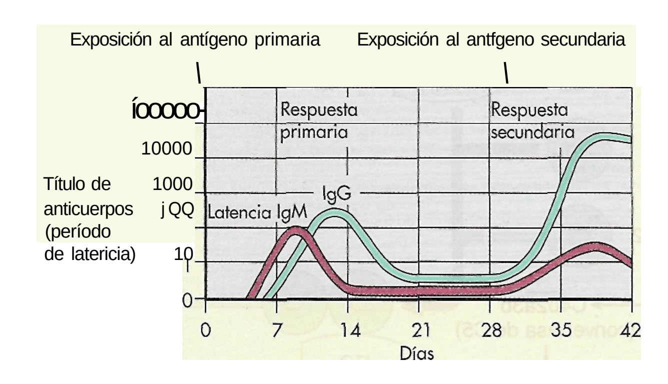


FIGURA 12-7. Evolución temporal de las respuestas inmunitarias. La respuesta primaria aparece después de un período de latencia. La respuesta de aparición más precoz es la de la inmunoglobulina (Ig) M. La respuesta inmunitaria secundaria (respuesta de memoria) alcanza un título más elevado, dura más tiempo y en ella predomina IgG.

to, son eliminados con rapidez. Sin embargo, después de la fase de latencia inicial, el título de anticuerpos aumenta de modo exponencial hasta alcanzar un valor de meseta.

La exposición repetida a un inmunógeno, una **respuesta secundaria,** refuerza la respuesta humoral (el proceso se denomina también **respuesta de memoria).** Los anticuerpos aparecen más rápidamente, su vida media es mayor y alcanzan un título más elevado. En la respuesta secundaria, los anticuerpos pertenecen principalmente a la clase IgG; no obstante, en algunas infecciones también se detectan anticuerpos IgM.

Durante una respuesta inmunitaria se producen anticuerpos frente a diferentes epítopos del cuerpo, la proteína o el agente infeccioso exógeno. *Un anticuerpo específico es una mezcla de un gran número de moléculas distintas de inmunoglobulinas producidas por linfocitos B diferentes* **(anticuerpos policlonales);** cada molécula de inmunoglobulina difiere a nivel del epítopo que reconoce y la potencia de la interacción. Se producen moléculas de anticuerpo diferentes frente a distintos epítopos del antígeno; cada una de ellas se une con una intensidad diferente a un mismo antígeno **(avidez,** unión multivalente del anticuerpo al antígeno; **afinidad,** unión monovalente a un epítopo).

Los **anticuerpos monoclonales** son anticuerpos idénticos producidos por un solo clon de células, por mielomas (neoplasias de las células plasmáticas) o hibridomas. Los hibridomas son células clonadas obtenidas en el laboratorio por fusión de células esplénicas productoras de anticuerpos con una célula de mieloma. En 1975, Kohler y Millstein desarrollaron la técnica de producción de anticuerpos monoclonales a partir de hibridomas de linfocitos B. El hibridoma es inmortal y produce un único tipo de anticuerpo (monoclonal). Esta técnica ha revolucionado el estudio de la inmunología, puesto que permite la selección (clonación) de células individuales productoras de anticuerpos y su producción en «fábricas» celulares para obtenerlos en grandes cantidades. Los anticuerpos monoclonales se han comercializado ya como reactivos diagnósticos y con fines terapéuticos.

Complemento

El sistema del complemento actúa tanto a modo de alarma como de arma frente a la infección (en especial frente a la infección bacteriana). El sistema del complemento es activado directamente por las bacterias y los productos bacterianos **(ruta alternativa o de la properdina),** por la unión de lectina a azúcares presentes en la superficie de la célula bacteriana **(proteína de unión de la mañosa)** o por complejos formados por antígenos y anticuerpos **(ruta clásica)** (figura 12-8). Sea cual fuere la ruta, la activación del sistema del complemento inicia una cascada de procesos proteolíticos con las características siguientes: producción de factores quimiotácticos con capacidad de atracción de las células inflamatorias y fagocíticas al foco infeccioso; aumento de la permeabilidad vascular (para permitir un fácil acceso al sitio de la infección); unión al agente para facilitar su fagocitosis **(opsonización)** y eliminación; y destrucción directa del agente infeccioso. Las tres rutas de activación del sistema del complemento tienen un punto de unión común, la activación del **componente C3.**

RUTA **ALTERNATIVA**

La ruta alternativa está activada directamente por las superficies de la célula bacteriana, por sus componentes (p. ej., endotoxinas, polisacáridos microbianos) y también por otros factores. Al no depender de los anticuerpos y no implicar la participación de los componentes más precoces del sistema del complemento (Cl, C2 y C4), esta ruta puede activarse con anterioridad a la aparición de una respuesta inmunitaria a la bacteria causante de la infección. La activación inicial de la ruta alternativa se encuentra mediada por la unión de la *properdina factor B* a C3b y, a continuación, *properdina factor* D, que escinde el *factor B* del complejo y se convierte en *el fragmento activo Bb* que permanece unido a *C3b (unidad de activación).* El componente C3b se fija a la superficie celular y ancla el complejo. De este complejo se separa el componente inactivo *Ba*, lo que ocasiona la escisión y activación de numerosas moléculas de C3 (amplificación). A continuación, la cascada del complemento continúa de un modo análogo al de la ruta clásica.

RUTA CLÁSICA

La cascada clásica del complemento se inicia por la *unión a la porción Fe del anticuerpo que se une a antígenos de superficie celular o en un complejo inmunitario con antígenos solubles.* La agregación de anticuerpos **(IgG o IgM, no IgA ni IgE)** modifica la estructura de la cadena pesada y permite la unión al complemento (véase figura 12-8).

El primer componente del complemento, denominado *Cl,* se compone de un complejo de tres proteínas distintas conocidas como *Clq, ClryCls* (véase figura 12-8). Una molécula de Clq o Cls junto a dos moléculas de Clr forman el llamado comple-

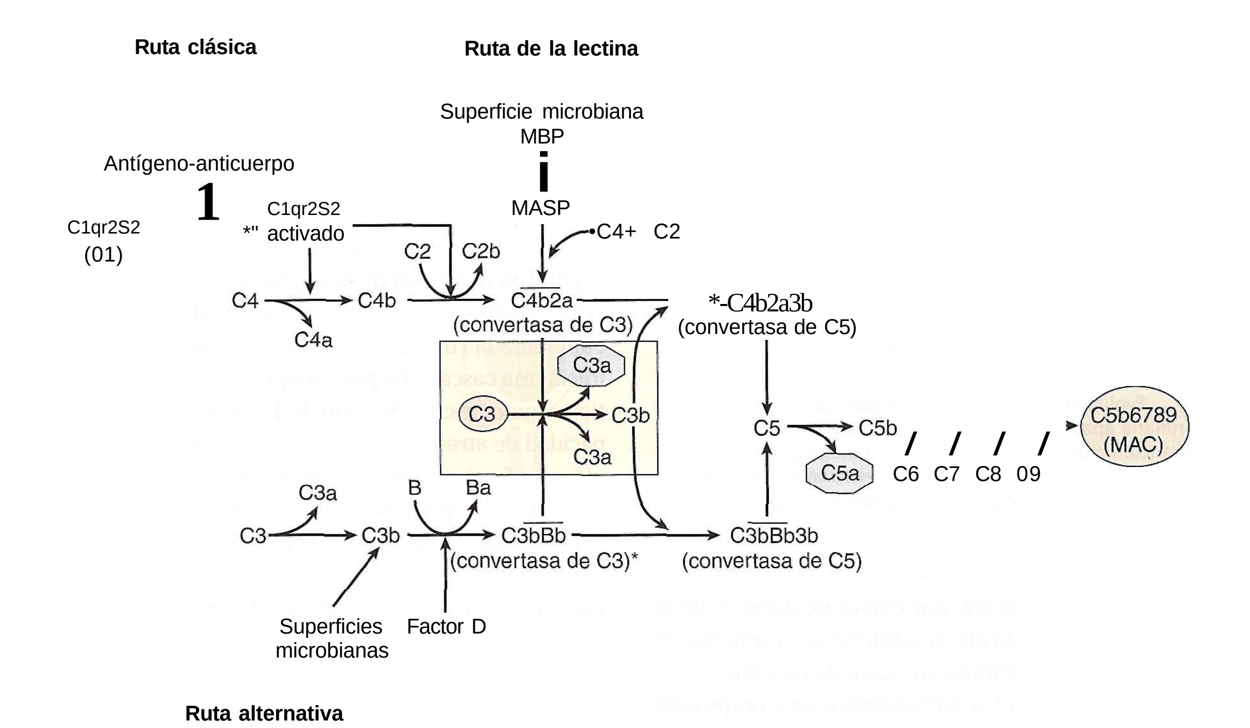


FIGURA 12-8. Rutas clásica, de la lectina, y alternativa, del complemento. A pesar de la participación de distintos activadores, el objetivo de las tres rutas es la escisión de los componentes C3 y C5 con el fin de generar moléculas quimioatrayentes y anafilotoxinas (C3a, C5a), una opsonina (C3b) capaz de adherirse a membranas e iniciar el complejo de ataque a membranas dedicado a la destrucción celular. MASP, serina proteasa asociada a MBP; MBP, proteína de unión a mañosa. (Modificado de Rosenthal KS.Tan JS: *Rapid review microbiology and immunology,* St Louis, 2002, Mosby.)

jo Cl o **unidad de reconocimiento.** Clq facilita la unión de la unidad de reconocimiento a los complejos antígeno-anticuerpo presentes en la superficie celular. La activación de la cascada clásica del complemento requiere la unión de Clq a dos anticuerpos IgG (en sus regiones Fe). Por el contrario, una molécula pentamérica de IgM unida a la superficie celular puede interaccionar con Clq e iniciar la activación de la ruta clásica. La unión de Clq activa a Clr (conocido actualmente como Clr*) y, a su vez, a Cls (Cls*). A continuación, Cls* escinde *C4* en C4a y C4b, así como a *C2* en C2 a y C2b. La capacidad de una sola unidad de reconocimiento para escindir numerosas moléculas de C2 y C4 constituye un mecanismo de amplificación de la cascada del complemento. La unión de *C4b y C2a* produce **C4b2a,** conocido como **convertasa C3.** Este complejo se une a la membrana celular y escinde a *C3* en los fragmentos *C3a* y *C3b.* La proteína C3b posee un único enlace tioéster que se une de forma covalente con C3b de la superficie celular o bien es hidrolizado. La convertasa C3 amplifica la respuesta escindiendo numerosas moléculas de C3. La interacción de C3b con el C4b2a unido a la membrana celular produce la molécula **C4b3b2a,** la cual se conoce como **convertasa C5.** Esta unidad de activación escinde la molécula C5 en los fragmentos *C5a* y *C5b,* y constituye, asimismo, otro paso de amplificación de la cascada.

RUTA DE LA LECTINA

La ruta de la lectina constituye también un mecanismo de defensa bacteriano y micótico. La **proteína de unión de la mañosa** (denominada anteriormente RaRF) es una gran proteína sérica que se une a la fucosa, glucosamina y mañosa no reducida de las superficies bacterianas y de otras células. La proteína de unión de la mañosa se asemeja al componente Clq (al que reemplaza), y al fijarse en las superficies bacterianas activa la escisión de la serina-proteasa asociada a ella. A continuación, la serina-proteasa asociada a la proteína de unión de la mañosa escinde los componentes C4 y C2 y produce convertasa C3, la cual representa el punto de confluencia de la cascada del complemento.

ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LOS COMPONENTES DEL COMPLEMENTO

La escisión de los componentes C3 y C5 genera unos importantes factores que facilitan la eliminación del agente infeccioso y favorecen el acceso al foco de infección al atraer a las células mediadoras de las reacciones inflamatorias de tipo protector. El componente **C3b** es una **opsonina** que favorece la eliminación de las bacterias al unirse directamente a la

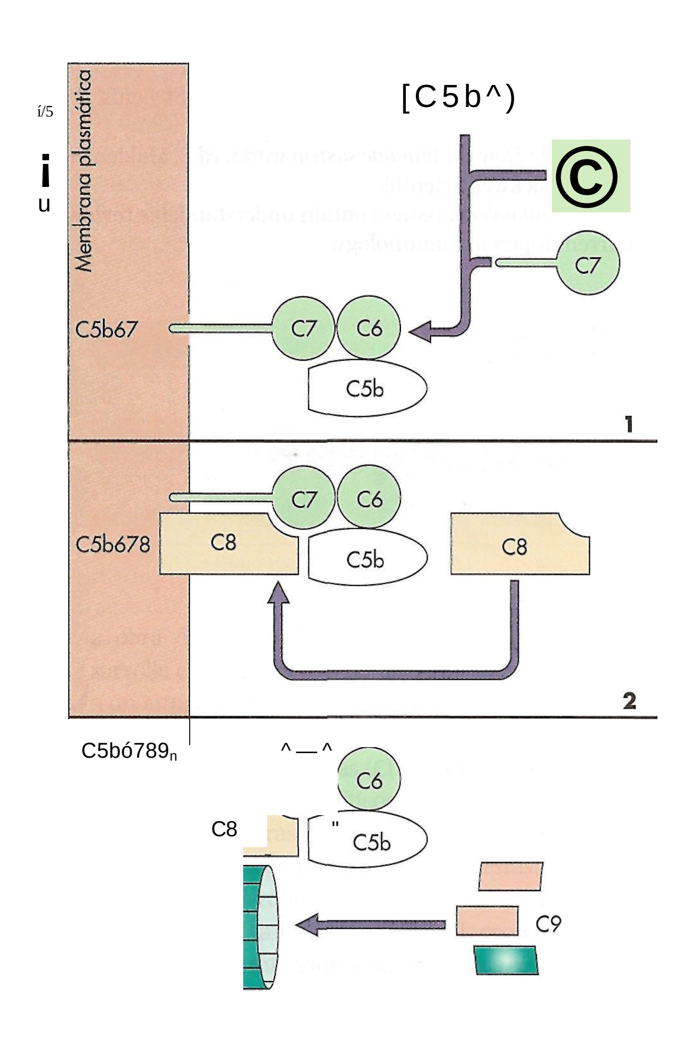


FIGURA 12-9. Lisis celular provocada por el complemento. La activación de C5 inicia la formación molecular de un complejo de ataque de membrana (MAC), una estructura semejante a un pozo de petróleo.

membrana celular para hacer la célula más atractiva para células fagocíticas como los neutrófilos y los macrófagos, los cuales poseen receptores para el componente C3b. Posteriormente, C3b es degradado en mayor medida para producir **C3d,** una molécula activadora de los linfocitos B. Los fragmentos del complemento **C3a** y **C3b** actúan como potentes **anafílotoxinas** que estimulan en los mastocitos la liberación de histamina, sustancia que a su *vez favorece la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso.* **C3a** y **C3b** actúan también como sustancias atrayentes **(factores quimiotácticos)** de neutrófilos y macrófagos. Estas células expresan receptores para C3b, son fagocíticas y favorecen las reacciones inflamatorias.

COMPLEJO DE ATAQUE DE MEMBRANA

El estadio terminal de la ruta clásica del complemento implica la creación del denominado **complejo de ataque de membrana,** también conocido como **unidad lítica** (figura 12-9). Las cinco proteínas terminales del complemento (C5-C9) se asocian formando un complejo de ataque de membrana en las membranas de las células diana con el fin de dañarlas. El comienzo del ensamblaje del complejo de ataque de membrana comienza con la escisión de C5 en los fragmentos C5a y C5b. Se forma entonces un complejo (C5b,6,7,8)](C9)$_n$que perfora la membrana y ocasiona una lisis celular por hipotonía. El componente C9 es semejante a la perforina producida por los linfocitos T citolíticos y los linfocitos NK.

REGULACIÓN DE LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Los seres humanos poseen varios mecanismos para impedir que la generación de convertasa C3 proteja frente a una activación inadecuada del complemento. Entre estos mecanismos destacan los siguientes: inhibidor del Cl, proteína de fijación C4, factor H, factor I y las proteínas de superficie celular, el llamado factor acelerador de la degradación (DAF), y la proteína cofactora de membrana. Asimismo, la molécula CD59 (protectina) impide la formación del complejo de ataque de membrana. La mayoría de los agentes infecciosos carece de estos mecanismos de protección y son, por tanto, vulnerables a la acción del sistema del complemento. La existencia de una deficiencia genética en estos sistemas de protección puede ocasionar la aparición de enfermedad.

¿Qué es erróneo en las siguientes afirmaciones y por qué?

1. El laboratorio determinó en un recién nacido la concentración de anticuerpos maternos IgM.
2. Un investigador intentó utilizar fragmentos F(ab')$_2$ marcados por fluorescencia para localizar moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II en la superficie celular de células presentadoras de antígenos sin realizar un entrecruzamiento (unión de dos moléculas) previo de estas moléculas de superficie.
3. En un paciente se ha elaborado un diagnóstico de infección por una cepa especifica del virus de la gripe A (A/Bangkok/I/79/H3N2) de acuerdo con la presencia de IgG frente al virus de la gripe en el suero extraído en la visita inicial (durante los 2 primeros días de aparición de los síntomas).
4. Se consideró que un paciente con deficiencia de linfocitos T (incapaz de promover un cambio de clase de linfocitos B) tampoco podía utilizar los sistemas del complemento.
5. En el análisis de los genes de inmunoglobulinas de linfocitos B extraídos en el paciente descrito en la afirmación número 4 no se descubrieron secuencias genéticas de región variable recombinadas.
6. Se consideró que un paciente presentaba una deficiencia de linfocitos B debido a la imposibilidad de detectar los valores séricos de IgE ni de IgD pese a demostrar unas concentraciones adecuadas de IgG e IgM.

Abbas AK et al: *Cellular and molecular immunology,* ed 5, Philadelphia, 2003, WB Saunders.
Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: *Kuby immunology,* ed 5, New York, 2003, WHFreeman.
Janeway CA et al: *Immunobiology: The immune system in health and disease,* ed 6, New York, 2004, Current Biology Publications and Garland Press.
Male D et al: *Advanced immunology,* ed 3, StLouis, 1996, Mosby.
Male D: *Immunology,* ed 4. London, 2004, Elsevier.
Roitt I, Brostoff J, Male D: *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996, Mosby.
Sompayrac L: *How the immune system works, ed* 2, Malden, Mass, 2003, Blackwell Scientific.
Trends in Immunology: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

Respuesta inmunitaria celular

La obra dramática de la respuesta inmunitaria se desarrolla en varios actos con posterioridad a la exposición a un antígeno. Participan en ella los neutrófilos, las células del linaje de los monocitos-macrófagos, las células predendríticas y las células dendríticas (CD), los linfocitos granulares grandes (LGL), linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK), los linfocitos T y B y otras células. El primer acto se desarrolla en el lugar de la infección mediante respuestas innatas. Los neutrófilos y los macrófagos activados actúan directamente sobre las bacterias y la infección. Los LGL proporcionan una respuesta precoz a la infección y destruyen las células tumorales o infectadas por un virus. A lo largo del segundo acto, los LGL destruyen las células decoradas con anticuerpos (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos [CCDA]). Las células dendríticas inmaduras (CDi) rellenan el hueco existente entre las respuestas innatas y las respuestas protectoras específicas de antígenos mediante la producción de citocinas que potencian la acción y, posteriormente, el transporte de su cargamento fagocitado y pinocitado hasta un ganglio linfático, dado que constituyen el único tipo de célula presentadora de antígenos (CPA) capaz de **iniciar** una respuesta inmunitaria. El segundo acto incluye respuestas inmunitarias adaptativas y comienza en el ganglio linfático, en el que las CD maduras presentan antígenos a los linfocitos T. La trama puede continuar con el refuerzo de las respuestas inflamatorias locales (TH1) o bien introducir respuestas humorales sistémicas (TH2) en función del diálogo establecido entre las citocinas de la CD y el linfocito T. Los linfocitos T desempeñan una destacada función en la activación y el control (ayuda) de las respuestas inmunitarias e inflamatorias a través de la liberación de citocinas. En el tercer acto, el elenco de linfocitos T y B que responden a la infección se amplía para desarrollar respuestas inmunitarias específicas de antígenos y, a continuación, someterse a un proceso de diferenciación terminal. Los macrófagos y los linfocitos B refinan y fortalecen la dirección de la respuesta como CPA. Algunos personajes del grupo de los linfocitos B y T conservan un perfil indiferenciado y se transforman en células de memoria capaces de repetir la obra de forma más rápida y eficaz en futuras representaciones. Este capítulo presenta el reparto de actores celulares y los papeles que desempeñan en la obra de la respuesta inmunitaria.

Células dendríticas inmaduras y células dendríticas

Las **células dendríticas inmaduras (CDi)** constituyen un sistema de alarma precoz mediado por citocinas y posteriormente maduran para dar lugar a **células dendríticas (CD),** las cuales representan a la principal célula presentadora de antígenos, la única célula presentadora de antígenos capaz de iniciar una respuesta inmunitaria específica de antígenos (cuadro 13-1). El origen de las CD puede ser mieloide o linfoide (CD plasmacitoides); ambos tipos poseen prolongaciones con forma de tentáculo (dendritas) y una superficie celular que atrae a los antígenos, producen citocinas y presentan antígenos en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I y CPH de clase II.

Las CD precursoras y los monocitos circulan en la sangre y posteriormente se diferencian en CD inmaduras en los tejidos. Algunas de las CD inmaduras presentes en los tejidos y la sangre son células especializadas, como: 1) **células de Langerhans** en la piel, **2) células intersticiales dérmicas, 3) CD foliculares** (ganglio linfático y bazo), 4) **células interdigitantes** (ganglio linfático y bazo) y 5) **CD de la zona marginal esplénica,** aunque también están presentes en el **hígado,** el **timo,** los **centros germinales de los ganglios linfáticos** y la **sangre.**

Las CD inmaduras detectan la presencia de microorganismos y liberan citocinas, las cuales determinan si la respuesta inmunitaria será de tipo TH1 o TH2 según cuál sea la naturaleza de las señales de activación. Estas células expresan diferen-

TABLA 13-1. Receptores tipo toll

Receptores tipo *toll**	Tipos celulares*	Activadores, microorganismo	Ligando
TLR1	MDTBcG	Bacterias, micobacterias Neisseria Meningitidis	Lipopéptidos Factores solubles
TLR2	MDG	Bacterias Hongos Células	LPS, LTA, PGN, etc. Cimosán Células necróticas
TLR3	MDT	Virus	ARN bicatenario
TLR4	MDTGBc	Bacterias Virus	**LPS,** LTA Glucoproteínas VRS, VHC
TLR5	MDG	Bacterias	Flagelina
TLR6	MDBc	Bacterias Hongos	LTA, lipopéptidos, cimosán
TLR7	MDBc	Virus	ARN monocatenario Imidazoquinolinas
TLR8	MD	Virus	ARN monocatenario Imidazoquinolinas
TLR9	MDBc	Bacterias Virus	ADN no metilado (CpG)

Activadores: ARNbc, bicatenario o de doble cadena; CMV, citomegalovirus; gram +/-, bacterias grampositivas y gramnegativas; LPS, lipopolisacárido; LTA, ácido lipoteicoico; VHC, virus de la hepatitis C; VRS, virus respiratorio sincitlal.
* Información acerca de receptores tipo *toll* tomada de Takeda A, Kaisho T, Akira Si *Ann Rev Immunol* 21:335-376, 2003; Akira S, Takeda K: *Nature Rev Immunol* 4:499-511, 2003.
'Tipos celulares: Be, linfocito B; D, célula dendrítica; G, granuiocito; M, macrófago;T, linfocitoT.

tes combinaciones de sensores microbianos pertenecientes a la familia de proteínas de los **receptores tipo *toll* (TLR),** así como otros receptores. Los TLR incluyen 10 proteínas de la superficie celular que reconocen la presencia de patógenos al unirse a los patrones característicos de ciertas moléculas situadas en el exterior de bacterias, hongos, virus, e, incluso, formas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) de estos microorganismos, conocidos como **patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)** (tabla 13-1). Estos patrones se basan en el componente endotóxico del lipopolisacárido (LPS), el ácido teicoico, los glucanos fúngicos, las unidades citosina-guanosina no metiladas de ADN (ADN CpG) habituales en las bacterias, el ARN bicatenario producido durante la replicación de ciertos virus y otras moléculas. La activación del TLR desencadena una cascada de proteína cinasa y otras respuestas que comportan la activación de la célula y la producción de citocinas.

Las CDi adquieren constantemente material antigénico a través de procesos de macropinocitosis, pinocitosis o fagocitosis de células apoptóticas, residuos y proteínas presentes en tejidos normales y zonas infectadas o tumorales. No obstante, la CDi madura y se transforma en una CD con nuevas funciones al ser activada por una cascada TLR como respuesta a una infección. La célula pierde la capacidad de fagocitar, lo que impide que incorpore material antigénico irrelevante, y se dirige a un ganglio linfático. La CD inmadura podría compararse con una almeja que escruta infatigablemente su entorno al filtrar los residuos celulares y microbianos (en caso de estar presentes); sin embargo, cuando es alertada de la presencia de microorganismos por una señal TLR, genera una alarma citocínica local, cierra su valva y se desplaza hasta el ganglio linfático para desencadenar una respuesta a este desafío. La CD madura

CUADRO 13-1. Células dendritas

Linaje: mieloíde y linfoide
Morfología; semejante a un pulpo con tentáculos
Actividades:
- CD inmaduras:
  - En sangre y tejidos
  - Fagocitosis y producción de citocinas dirigen respuestas THI0TH2
- CD maduras:
  - En tejidos linfoides (moléculas CPH de clase II y B7-1 y B7-2 sometidas a regulación por aumento)
  - Se desplazan a zonas de linfocitos T de ganglio linfático, procesan y presentan antígeno con el fin de iniciar la respuesta de estas células
- Péptido CPH 1: linfocitos T CD8
- Glucolípidos CDj: linfocitos T CD8
- Péptido CPH II: linfocitos T CD4
- CD folicular:
  - En áreas de linfocitos B de tejidos linfoides (Fe y receptores del complemento CR1, CR2 y CR3, ausencia de CPH II)
  - Presentación de antígeno unido a membrana de linfocitos B

se dirige al área del linfocito T de los ganglios linfáticos y regula por aumento las moléculas de superficie celular implicadas en la presentación de antígenos (CPH clase II y moléculas [coestimuladoras] B7-1 y B7-2). Las CD presentan material antigénico unido a moléculas CPH de clase I y CD1 a los linfocitos T CD8, o bien a moléculas CPH de clase II en el caso de los linfocitos T CD4 o a su superficie celular en el caso de los linfocitos B. La eficacia de la presentación de antígenos por las CD es tal que bastan 10 células cargadas con antígeno para poner en marcha la inmunidad protectora en un ratón expuesto a un desafío bacteriano letal.

Células del linaje de los monocitos-macrófagos

Los **monocitos** son células mieloides que proceden del mismo linaje celular que los granulocitos polimorfonucleados. Los monocitos dan lugar a distintos tipos de macrófagos, células dendríticas y otras células del linaje de los macrófagos que se diferencian por su función y localización hística. Los marcadores de superficie de los monocitos-macrófagos se corresponden con las funciones celulares. Estas células expresan las siguientes proteínas:

1. **Receptores de opsoninas** (p. ej., receptores Fe de inmunoglobulinas [Fc-yRI, Fc-yRII, Fc-yRIII] y receptores del complemento [CR1, CR3]).
2. **Lectinas** (proteínas de unión específica a azúcares, como los receptores manosil-fucosil).
3. **Receptores tipo *toll*,** los cuales reconocen **patrones moleculares asociados a patógenos** y generan señales para la activación celular.
4. Un **receptor (CD 14) de la proteína de unión al lipopolisacárido,** el cual facilita la captación de las bacterias y promueve la activación.
5. Moléculas de adhesión que favorecen las interacciones celulares; por ejemplo, antígeno asociado a la función leucocitaria-1 (LFA-1).
6. Proteínas B 7 y CPH de clase II que posibilitan la presentación de antígenos a las células.

La unión o la ingestión de microorganismos por los monocitos y los macrófagos favorece la liberación de interleucina-1 (IL-1), IL-12 y el factor de necrosis tumoral (TNF), los cuales desencadenan reacciones inflamatorias. El interferón-y (IFN-Y), producido por los linfocitos NK o los linfocitos T, activan los mecanismos de destrucción de los macrófagos (macrófago activado) y la síntesis adicional de IL-12, molécula que refuerza las respuestas inmunitarias CD4 TH1. Los linfocitos CD4 TH1 incrementan su producción de IFN-y con el fin de potenciar la actividad de los macrófagos. Los **macrófagos activados** refuerzan las reacciones inflamatorias locales al generar diversas quimiocinas capaces de atraer neutrófilos, CD inmaduras, linfocitos NK y linfocitos T activados. La activación de los macrófagos incrementa su eficacia en la destrucción de los microorganismos fagocitados, las células infectadas por un virus y las células tumorales. Los macrófagos activados por IL-4 e IL-13 respaldan las respuestas antiparasitarias TH2. La estimulación continuada de los macrófagos por los linfocitos T, como sucede en el caso de una infección por micobacterias activa, facilita la fusión de dichas células para convertirse en **células gigantes multinucleadas** y en macrófagos de gran tamaño, denominados células epitelioides, que rodean el lugar de la infección y forman un **granuloma.**

Linfocitos NK

Los **linfocitos NK** son un elemento destacado del sistema inmunitario natural (innato). A menudo, estas células constituyen la primera respuesta celular frente a una infección vírica, poseen actividad antitumoral y amplifican las reacciones inflamatorias que aparecen tras una infección bacteriana. Los linfocitos NK también participan en **CCDA,** en la que se fijan y destruyen las células recubiertas de anticuerpos.

Los linfocitos NK son LGL que comparten muchas de las características de los linfocitos T (a excepción del mecanismo de reconocimiento de la célula diana). Los linfocitos NK son estimulados por los siguientes elementos: *1)* IFN-cc e IFN-|3 (producidos durante la respuesta inicial a una infección vírica o de otro tipo), *2)* TNF-ct, *3) IL-12,* IL15 e IL-18 (producidas por las células precursoras de las CD y los macrófagos activados), y *4)* IL-2 (producida por los linfocitos CD4 TH1). Los linfocitos NK expresan un gran número de los marcadores celulares de superficie característicos de los linfocitosT (como CD2, CD7, receptor de IL-2 [IL-2R] y **FasL** [ligando Fas]), así como el **receptor Fe de IgG (CD16),** y los receptores del complemento para la CCDA. Los linfocitos NK activados producen IFN-y, IL-1, y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), el cual refuerza las respuestas protectoras iniciales locales (TH1) al estimular la producción de IL12 por células precursoras de las CD y macrófagos activados. Los granulos del linfocito NK contienen **perforina,** una proteína formadora de poros, y **grancimas** (esterasas), las cuales son semejantes a los contenidos de los granulos de un linfocito T citotóxico CD8 (LTC). Estas moléculas favorecen la muerte de la célula diana.

A diferencia de los linfocitos T, los linfocitos NK no expresan ningún TCR ni CD3. Tampoco reconocen ningún antígeno específico ni requieren la presentación del mismo por moléculas del CPH. El sistema NHK no participa en los procesos de memoria celular ni exige ser sensibilizado, por lo que no es posible reforzarlo mediante una vacunación previa.

El linfocito NK considera a las demás células como posibles víctimas, a no ser que reciba una señal inhibidora de la célula diana. Los linfocitos NK interaccionan íntimamente con la célula diana al unirse a hidratos de carbono y proteínas de su superficie celular. La interacción de una molécula CPH de

clase I localizada en la superficie de la célula diana con un **receptor inhibidor de los linfocitos NK que agreden al linfocito NK** actúa a modo de contraseña secreta indicativa de normalidad que envía una señal inhibidora para impedir la destrucción de la célula diana por estas células. La unión del linfocito NK a las células diana recubiertas de anticuerpos (CCDA) también es capaz de iniciar el proceso de destrucción, aunque en este caso sin el control de la señal inhibidora. Los **mecanismos de destrucción** son semejantes a los de los linfocitos T citotóxicos. Se forma una sinapsis (bolsillo) entre el linfocito NK y la célula diana y se liberan **perforina** y **granzimas** con el propósito de alterar la membrana de esta última e inducir su apoptosis. Por otra parte, la interacción de **FasL** del linfocito NK con la proteína **Fas** de la célula diana también puede inducir la apoptosis (véase la descripción de los linfocitos T CD8 en una sección posterior de este capítulo).

LINFOCITOS NK ACTIVADOS POR GTOCINAS

Los linfocitos NK activados por citocinas **(LAK** [la L procede del antiguo término *«linfocina»])* son efectores activados por IL-2 capaces de unirse a y destruir diversos tipos de células tumorales o infectadas por virus. La mayor parte de la actividad LAK procede de los linfocitos NK, si bien algunos linfocitos T pueden convertirse en células LAK.

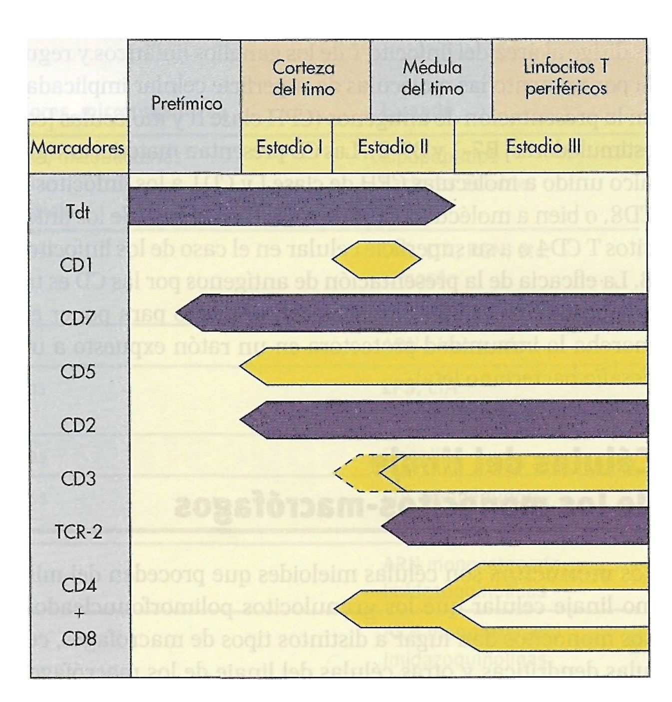


FIGURA 13-1. Desarrollo de los linfocitos T humanos. Los marcadores de linfocitos T son útiles para identificar su estadio de diferenciación y caracterizar las leucemias y los linfomas de linfocitos T. TdT, desoxinucleotidil transferasa terminal citoplásmica.

Los linfocitos T son los directores y desempeñan un papel estelar en la obra dramática de la respuesta inmunitaria. En un principio, los linfocitos T se diferenciaron de los linfocitos B por su capacidad de formación de rosetas de hematíes de carnero a través de la molécula CD2 y de formación de rosetas. Estas células se comunican por medio interacciones directas o bien de citocinas. Los linfocitos T se definen mediante anticuerpos que reconocen sus moléculas de superficie. Entre las proteínas de superficie de los linfocitos T se distinguen: 1) el **receptor de linfocitos T (TCR),** 2) los co-receptores CD4 y CD8, 3) proteínas accesorias que facilitan los procesos de reconocimiento y activación, 4) receptores de citocinas y 5) proteínas de adhesión. Todas estas proteínas determinan los tipos de interacción celular del linfocito T y, por tanto, sus funciones.

Cuadro 13-2. Linfocitos T

Linfocitos T y d:
TCR gd reactivos a metabolitos microbianos
Respuestas locales: localizadas en sangre y tejidos
Respuestas más rápidas que los linfocitos T ab
Producen IFN-g; activan DCS y linfocitos T ab macrófagos
CD4: TCR ab reactiva con péptidos presentes de APC en MHC II
  Activada en nódulos linfáticos, progresa luego al tejido
  Citocinas activan y dirigen respuesta inmune (THi, TH2, TH3)
  Interacciones citotóxicas a través del ligando Fas-Fas
CD4 CD25: Células supresoras/reguladoras
  Expansión limitada de la respuesta inmunitaria; desarrollo de la promoción de células recuerdo
CD8: TCR ab reactivas con péptidos presentes de APC en MHC I
  Actividades en nódulos linfáticos, luego progresan al tejido
  Producen citocinas similares a las células CD4
Linfocitos T NK-1: TCR ab reactivas con glucolípidos (mycobacterias) en moléculas
  Eliminan el tumor y las células víricas infectadas similares a linfocitos NK
  Proporcionan apoyo inmediato a respuesta antibacteriana

Desarrollo de los linfocitos T

Los precursores de los linfocitos T se transforman en estos en el timo (figura 13-1; cuadro 13-2). El contacto con el epitelio del timo y hormonas como la timosina, la timulina y la timopoyetina II estimulan la proliferación generalizada y la diferenciación de cada población de linfocitos T durante el desarrollo fetal. Mientras los precursores de linfocitos T se hallan en el timo, diversos procesos genéticos generan un gran número de TCR, cada uno de los cuales se expresa en un clon distinto de linfocitos T. Los linfocitos T que reaccionan con el anfitrión (autorreactivos) se ven obligados a «suicidarse» (apoptosis) y los linfocitos T restantes se diferencian para dar lugar a diver-

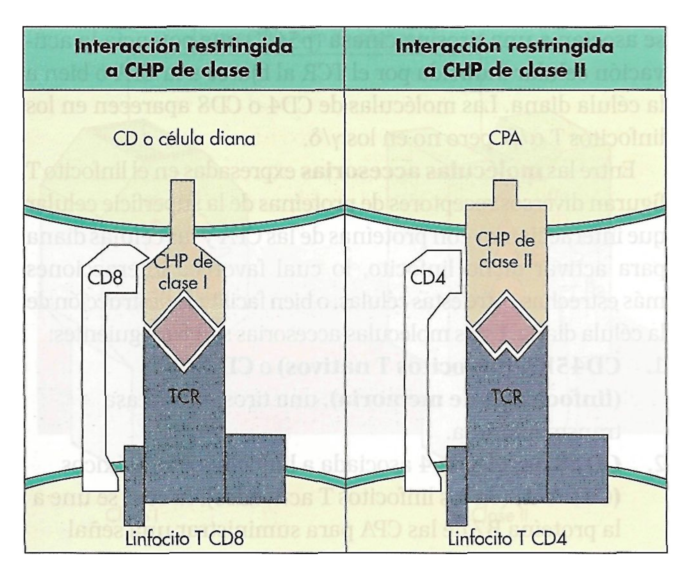


FIGURA 13-2. Restricción de CPH y presentación antigénica a linfocitos T. *Izquierda,* Los péptidos antigénicos unidos a moléculas CPH de clase I se presentan al receptor de ünfocitos T (TCR) de los linfocitos T CD8 *killer/*supresor. *Derecha,* Los péptidos antigénicos unidos a moléculas CPH de clase II de la célula presentadora de antígenos (CPA). (linfocito B, célula dendrítica o macrófago) se presentan a linfocitos T CD4 cooperadores y de hipersensibilidad de tipo retardado.

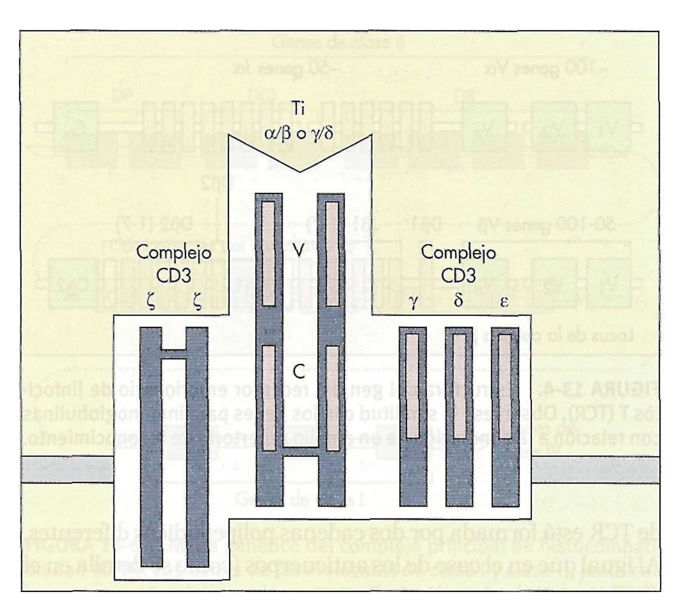


FIGURA 13-3. Receptor de linfocitos T (TCR). El TCR está formado por diferentes subunidades. El reconocimiento del antígeno tiene lugar a través de las subunidades a/p o y/8. El complejo CD3 de subunidades Y, 5, E, y *t,* promueve la activación de los linfocitos T. C, región constante; V, región variable.

sas subpoblaciones. Los linfocitos T se distinguen por el tipo de receptor de reconocimiento de antígeno: **TCR1,** formado por **cadenas y y ó,** o **TCR2,** compuesto por **cadenas *a* y 6.**

Los linfocitos T que expresan TCR1 **(linfocitos T** y8) se localizan en la sangre, el epitelio de las mucosas y otros tejidos, y son importantes para la estimulación de la inmunidad innata y de las mucosas. Estas células suponen el 5% de los linfocitos circulantes, aunque pueden expandirse para representar entre el 20% y el 60% de los linfocitos T durante ciertas infecciones bacterianas y de otras etiologías. El TCR *y*8 detecta metabolitos microbianos inusuales, produce citocinas e inicia algunas respuestas inmunitarias.

Casi todos los linfocitos T expresan la molécula TCR2 **(linfocitos T aB);** estas células son las principales responsables de las respuestas inmunitarias activadas por antígenos. Los linfocitos T portadores de TCR a|3 pueden subdividirse por la expresión de una molécula CD4 o CD8.

Los linfocitos T cooperadores (CD4) activan y controlan las respuestas inmunitarias e inflamatorias mediante la liberación de citocinas (mensajeros solubles). Estas células interaccionan con antígenos peptídicos presentados en moléculas CPH de clase II expresados en CPA (CD, macrófagos y linfocitos B) (figura 13-2). El vocabulario citocínico secretado por un determinado linfocito T CD4 como respuesta a un desafío antigénico permite clasificar estas células en células THO, TH1 o TH2. Los **linfocitos THO** responden al antígeno y pueden transformarse en linfocitos TH1 o TH2, dependiendo de las citocinas que produzcan las células presentadoras de antígenos. Los **linfocitos TH1** promueven las respuestas inflamatorias, las cuales revisten una gran importancia en el control de las infecciones intracelulares (micobacterianas y víricas) y las micosis, y la estimulación de ciertos tipos de producción humoral. Los **linfocitos TH2** estimulan las respuestas humorales y de memoria celular. Se ha descrito la existencia de un subtipo TH3, el cual favorece la producción de inmunoglobulina (Ig) A. La respuesta TH1 antagoniza la TH2, mientras que la respuesta TH3 anula las dos anteriores.

Los linfocitos T CD8 se caracterizan como linfocitos T citolíticos y supresores, aunque también producen citocinas de modo semejante a los linfocitos CD4. Los linfocitos T CD8 activados «patrullan» el organismo con el propósito de detectar células infectadas por virus o tumorales, las cuales se identifican por los péptidos antigénicos presentados por moléculas CPH de clase I. Todas las células nucleadas poseen moléculas CPH de clase I.

Los linfocitos T **NK-1** se consideran un híbrido entre los linfocitos NK y los linfocitos T. Expresan un TCR que comparten con todos los linfocitos T NK-1. Pueden expresar CD4, si bien la mayoría de ellos carece de moléculas CD4 y CD8 (CD4~CD8~). El TCR de estas células reacciona con moléculas CD 1, las cuales presentan glucolípidos y glucopéptidos microbianos. Los linfocitos T NK-1 colaboran en la respuesta inicial a la infección.

Receptores de superficie celular de los linfocitos T

El **complejo TCR** es una combinación de la estructura de reconocimiento del antígeno (TCR) y la maquinaria de activación celular **(CD3)** (figura 13-3). La especificidad del TCR determina la respuesta antigénica al linfocito T. Cada molécula

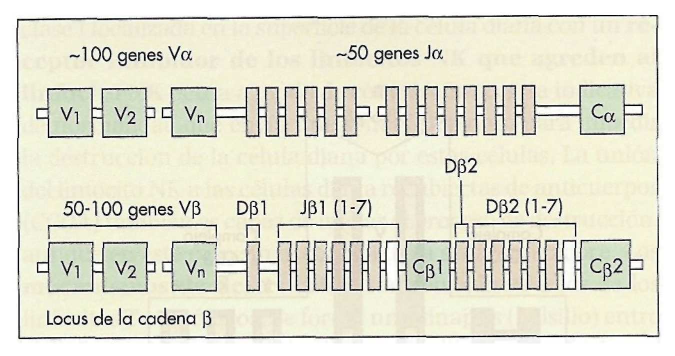


FIGURA 13-4. Estructura del gen del receptor embrionario de linfocitos T (TCR). Obsérvese la similitud con los genes para inmunoglobulinas con relación a la generación de un amplio repertorio de reconocimiento.

de TCR está formada por dos cadenas polipeptídicas diferentes. Al igual que en el caso de los anticuerpos (como se detalla en el capítulo 12), cada cadena de TCR posee una región constante y una región variable. El repertorio de TCR es muy amplio y puede identificar un extraordinario número de especificidades antigénicas (se estima que son capaces de reconocer hasta 10^{15} epítopos distintos). Los mecanismos genéticos que generan tal diversidad también son semejantes a los descritos para los anticuerpos (figura 13-4). El gen que codifica la molécula TCR se compone de numerosos segmentos V (V_x V_2V_3... V_n), D y J. En la etapa inicial del desarrollo de los linfocitos T, un segmento V se recombina con un segmento D y elimina los segmentos V y D intermedios, y después se recombina con un segmento } para crear un gen TCR único. Sin embargo, a diferencia de los genes de los anticuerpos, los genes del TCR pueden contener más de un segmento D, lo que contribuye a aumentar su posible diversidad. No obstante, el gen TCR no sufre mutaciones somáticas. Cada clon de linfocitos T expresa un TCR exclusivo.

El **complejo CD3** se encuentra en todos los linfocitos T y se compone de las cadenas polipeptídicas g, a_2, d y z. El complejo CD3 constituye la **unidad de transducción de señales** del TCR. Cuando un antígeno se une a este complejo, se asocian a él unas **tirosina cinasas** que favorecen la aparición de una cascada de fosforilación de proteínas y otros sucesos que ocasionan la activación del linfocito T y la producción de IL-2 y su receptor, IL-2R.

Las **proteínas CD4** y **CD8** actúan como co-receptoras del TCR, ya que facilitan la interacción de este con la molécula CPH de presentación de antígenos y potencian la respuesta de activación. La molécula **CD4** se encuentra en, y permite identificar, los linfocitos T cooperadores o de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH). Se une a moléculas CPH de clase II de la superficie de las CEA. De igual modo, la molécula **CD8** se encuentra en los linfocitos T citotóxicos (LTC) y supresores, y permite identificarlos. Esta molécula se une a moléculas CPH de clase I presentes en la superficie de la célula diana. Todas las células nucleadas expresan moléculas CPH de clase I (una sección posterior de este capítulo contiene información adicional sobre el CPH). Las «colas» citoplásmicas de CD4 y CD8 se asocian a una tirosina cinasa ($p56^{lck}$) que potencia la activación celular inducida por el TCR al fijarse a la CPA o bien a la célula diana. Las moléculas de CD4 o CD8 aparecen en los linfocitos T a/p, pero no en los y/5.

Entre las **moléculas accesorias** expresadas en el linfocito T figuran diversos receptores de proteínas de la superficie celular que interaccionan con proteínas de las CPA y las células diana para activar dicho linfocito, lo cual favorece interacciones más estrechas entre estas células, o bien facilita la destrucción de la célula diana. Estas moléculas accesorias son las siguientes:

1. **CD45RA (linfocitos T nativos)** o **CD45RO (linfocitos T de memoria),** una tirosin-fosfatasa transmembrana.
2. **CD28** o proteína-4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) (en los linfocitos T activados), la cual se une a la pro teína B7 de las CEA para suministrar una señal coestimuladora o inhibidora al linfocito T
3. **CD154 (CD40L)**, la cual se encuentra en todos los linfocitos T y facilita la activación al unirse a su ligando (localizado en los linfocitos B).
4. **FasL,** el cual inicia el proceso de apoptosis en una célula diana que exprese **Fas** en su superficie.

Las moléculas de adhesión refuerzan la interacción de los linfocitos T con las CEA o las células diana y pueden favorecer también su activación. Entre estas moléculas destaca la **LFA-1,** la cual interactúa con las **moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, ICAM-2** e **ICAM-3)** de la célula diana. En un principio, CD2 se identificó por su capacidad de formación de rosetas de hematíes de carnero **(receptores de hematíes).** Esta molécula se une a LFA-3 en la célula diana y promueve la adhesión intercelular y la activación de los linfocitos T. Los **antígenos de activación tardía (VLA-4** y **VLA-5)** se expresan en células activadas en fases más tardías de la respuesta y se unen a la fibronectina en las células diana para favorecer, así, la interacción.

Los linfocitos T expresan receptores para muchas citocinas que activan y regulan su función. Fara enviar su señal al núcleo, los **receptores de citocinas** activan cascadas de proteína cinasa tras la unión de una citocina. *Los receptores de IL-1 e IL-2 son receptores de activación.* Los **receptores de IL-2 (IL-2R)** se componen de tres subunidades. Las subunidades p/y se encuentran en la mayoría de los linfocitos T (y también en los linfocitos NK) y presentan una afinidad intermedia por IL-2. La subunidad a (CD25) se induce en respuesta a la activación celular (es un marcador de activación) y forma un cx/p/y IL-2R de alta afinidad. La unión de IL-2 a IL-2R genera una señal estimuladora de proliferación para el linfocito T, la cual favorece también la producción de un mayor número de moléculas de IL-2 e IL-2R. Asimismo, CD25 se expresa en un subgrupo de linfocitos T CD4 ($CD4^+CD25^+$) que regulan y suprimen la respuesta inmunitaria. Otros receptores de citocinas regulan la proliferación y la expresión citocínica de los linfocitos T.

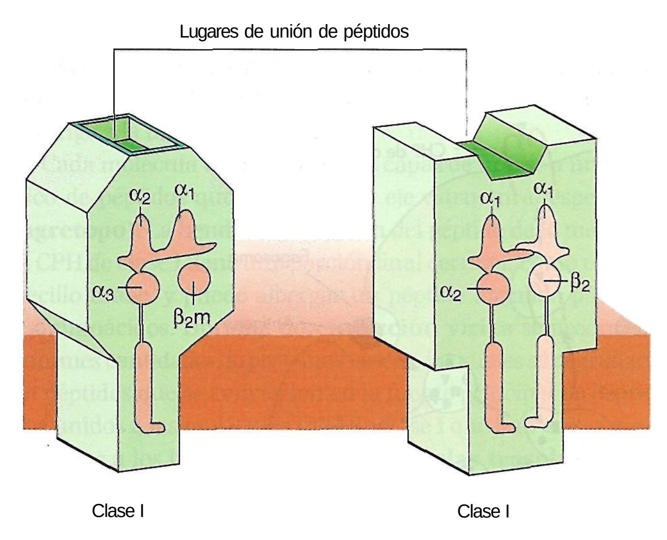


FIGURA 13-5. Estructura de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I y de clase II. Las moléculas de clase I están formadas por dos subunidades, la cadena pesada y la microglobulina (5₂. El bolsillo de unión se encuentra cerrado en ambos extremos y tan sólo puede albergar péptidos de longitud comprendida entre 8 y 9 aminoácidos. Las moléculas de clase II se componen de dos subunidades, a y |3, y pueden contener péptidos de 11 o más aminoácidos.

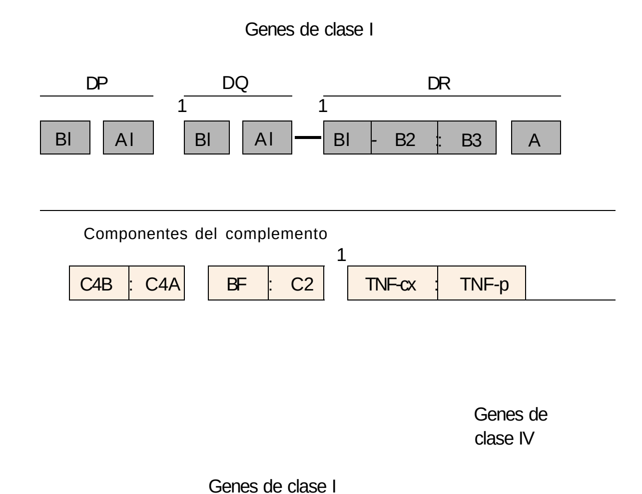


FIGURA 13-6. Mapa genético del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Los genes de las moléculas de clase I y clase II, junto con los componentes del complemento y el factor de necrosis tumoral (TNF), se encuentran en el complejo del gen de CPH.

Presentación del antígeno a los linfocitos T

A diferencia de la inmunoglobulina de superficie del linfocito B, la cual siente («percibe el sabor» u «olisquea») la presencia de moléculas de los cuerpos extraños solubles que circulan alrededor de la célula, el epítopo relevante, que se escinde de la proteína correspondiente y se transporta en un soporte molecular presente en la superficie de una CPA, debe ser presentado al TCR del linfocito T para que este pueda «tocarlo» y responder a él. Las moléculas **CPH de clase I** y **II** conforman el soporte molecular del péptido. La molécula **CD8** de los linfocitos T citolíticos/supresores se une a moléculas CPH de clase I de la célula diana y favorece esta interacción. La molécula **CD4** de los linfocitos T cooperadores/DTH se une a moléculas CPH de clase II de las CPA y promueve esta interacción.

Las **moléculas CPH de clase I** se encuentran en todas las células nucleadas y representan el principal determinante del reconocimiento inmunológico de lo «propio». Las moléculas CPH de clase II, conocida también como **HLA** en el ser humano y H-2 en el ratón, se componen de dos cadenas, una **cadena pesada variable y** una **cadena ligera (microglobulina p₂)** (figura 13-5). Las diferencias existentes en la cadena pesada de HLA en distintos sujetos *(diferencias alotípicas)* ocasionan la aparición de la respuesta de los linfocitos T que impide el trasplante de injertos (tejidos). Se han identificado tres genes y proteínas principales: HLA-A, HLA-B y HLA-C (figura 13-6). Cada célula expresa un par de genes diferentes **HLA-A, HLA-B y HLA-C,** cada uno de los cuales procede de un progenitor. *La molécula CPH de clase I se une a un péptido antigénico de ocho o nueve aminoácidos en una hendidura formada por la cadena pesada.* Esta molécula presenta péptidos antigénicos del interior de la célula **(endógenos)** a linfocitos T que expresan CD8. La regulación por aumento de las moléculas CPH de clase I convierte a las células en una diana mejor para la acción de los linfocitos T. Algunas células (cerebro) y ciertas infecciones víricas (citomegalovirus) regulan por disminución la expresión de los antígenos CPH de clase I con el objeto de reducir la posibilidad de convertirse en dianas de estos linfocitos.

Las **moléculas CPH de clase II** se expresan habitualmente en las CPA, las cuales interactúan con los linfocitos T CD4 (p. ej., macrófagos, células dendríticas, linfocitos B). Los *locus* **DP,** DQ y DR codifican la molécula CPH de clase II (conocida anteriormente como **HLA-D).** La molécula CPH de clase II es un dímero compuesto de dos **subunidades, a y f$** (véase figura 13-5). Esta molécula se une a un péptido antigénico de 11 o más aminoácidos en una hendidura formada por las subunidades a y (3. Las moléculas de clase II presentan péptidos antigénicos ingeridos **(exógenos)** a los linfocitos T que expresan CD4.

Las **moléculas CPH CD1** son semejantes a las moléculas CPH de clase I, ya que poseen una cadena pesada y otra ligera **(microglobulina B_2),** si bien se unen a glucolípidos en lugar de a péptidos. Estas moléculas se expresan fundamentalmente en las CD y presentan antígenos al TCR a|3 de los linfocitos T CD8 o linfocitos T NK (CD4"CD8-). Las moléculas CD1 revisten especial importancia en los mecanismos de defensa frente a las infecciones micobacterianas.

PRESENTACIÓN DE PÉPTIDOS POR LAS MOLÉCULAS CPH DE CLASES IY II

A diferencia de los anticuerpos, los cuales son capaces de reconocer epítopos de tipo conformacional, los péptidos antigé-

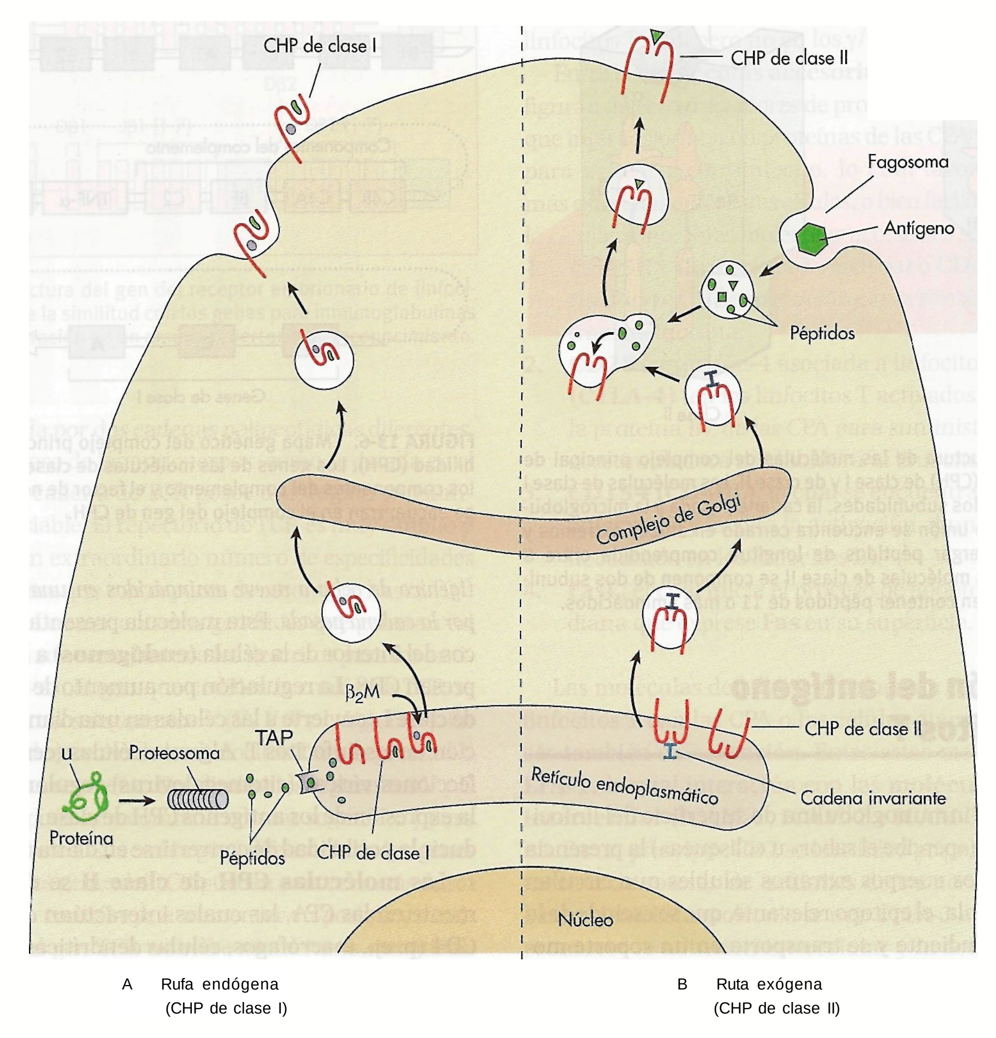


FIGURA 13-7. Presentación de antígenos. **A. CPH de clase** I: el antígeno endógeno (producido por la célula y semejante a la «basura» celular) es marcado por la unión de ubiquitina *(u)* para que sea digerido en el proteosoma. Los péptidos formados por 8 o 9 aminoácidos se transportan a través del TAP (transportador asociado al procesamiento de antígenos) hacia el retículo endoplásmico (RE). El péptido se une a una ranura de la cadena pesada de la molécula CPH de clase I, lo que permite que se asocie a la microglobulina b_2. El complejo así formado se procesa en el aparato de Golgi y se conduce a la superficie celular para que sea presentado a los linfocitos T CD8. **B. CPH de clase II:** las moléculas de CPH II se ensamblan en el RE con una cadena proteica invariante y se transportan en una vesícula a través del aparato de Golgi. Los lisosomas degradan el antígeno exógeno (fagocitado) para después fusionarse con una vesícula que contiene moléculas CPH de clase II. Se degrada la cadena Invariante y unos péptidos de 11 a 13 aminoácidos se unen a las moléculas CPH de clase II. A continuación, el complejo se entrega a la superficie celular para que sea presentado a los linfocitos T CD4.

nicos presentados a los linfocitos T han de ser epítopos lineales. Un antígeno de linfocito T debe ser un péptido formado por 8 a 11 aminoácidos dotado de la capacidad de unirse a la hendidura de la molécula CPH de clase I o II y exponer, al mismo tiempo, un epítopo de linfocito T al TCR. Debido a estas limitaciones, una proteína puede poseer solamente un péptido antigénico de linfocito T. Las células nucleadas procesan proteolíticamenté un grupo de proteínas intracelulares y presentan los péptidos a los linfocitos T CD8 **(vía endógena de presentación antigénica)** para distinguir «lo propio» de «lo no propio», mientras que las CPA procesan y presentan proteínas fagocitadas a los linfocitos T CD4 **(vía exógena de presentación de antígenos)** (figura 13-7). Las células dendríticas pueden combinar estas vías **(presentación cruzada)** para presentar antígeno exógeno a linfocitos T CD8 y poner en marcha las respuestas antivirales y antitumorales.

Las **moléculas CPH de clase I** se unen a y presentan péptidos generados como consecuencia de la degradación de proteínas celulares («basura») por el **proteosoma** (un conjunto de proteasas) y su posterior paso al retículo endoplásmico (RE) a través del llamado **TAP** (transportador asociado al procesamiento de antígenos). La mayoría de estos péptidos procede de proteínas plegadas incorrectamente que han sido marcadas mediante la unión de la proteína **ubiquitina. El** pép-

tido antigénico se une a la cadena pesada de la molécula CPH de clase I. A continuación, la cadena pesada se ensambla adecuadamente con la microglobulina |3$_2$, abandona el RE y se dirige a la membrana celular.

Cada molécula CPH de clase I es capaz de unirse a un abanico de péptidos que expresan un eje estructural específico **(agretopo).** La hendidura de unión del péptido de la molécula CPH de clase I tiene una porción final cerrada, como un panecillo árabe, y puede albergar un péptido formado por 8 o 9 aminoácidos. Durante una **infección vírica** se producen enormes cantidades de proteínas víricas, las cuales se degradan en péptidos que se convierten en la fuente principal de péptidos unidos a las moléculas CPH de clase I que han de ser presentadas a los linfocitos T CD8. Las **células trasplantadas (injertos)** expresan péptidos diferentes a los del organismo anfitrión en sus moléculas CPH, por lo que se pueden reconocer como extraños. Las **células tumorales** suelen expresar péptidos derivados de proteínas anómalas o embrionarias, las cuales pueden provocar respuestas en el anfitrión debido a que no presenta tolerancia a dichos productos.

Las **moléculas CPH de clase II** presentan péptidos procedentes de proteínas exógenas que han sido fagocitadas y degradadas en los lisosomas de CPA, macrófagos o linfocitos B. La proteína CPH de clase II adquiere su péptido antigénico como consecuencia de la combinación de la vía de transporte vesicular (portadora de moléculas CPH de clase II recién sintetizadas) y la ruta de degradación lisosómica (la cual transporta proteínas que han sufrido procesos de fagocitosis y proteólisis). Los péptidos antigénicos desplazan un péptido (cadena invariable) unido al RE y se asocian a la hendidura existente en la molécula CPH de clase II; a continuación, el complejo se conduce a la superficie celular. La hendidura de la molécula CPH de clase II se asemeja a un panecillo para perritos calientes, ya que sus dos extremos están abiertos, y alberga un péptido formado por 11 o 12 aminoácidos.

Las células dendríticas optan por la **presentación cruzada del antígeno** para presentar antígenos a linfocitos T CD8 vírgenes e iniciar la respuesta a una infección vírica o un proceso tumoral. Tras la captación del antígeno (incluyendo residuos provenientes de células apoptóticas) en la periferia mediante un proceso de macropinocitosis, pinocitosis o fagocitosis, la pro teína o sus péptidos ingresan en el citoplasma y pasan al RE a través del TAP para unirse a moléculas CPH de clase I. Esta molécula también puede adquirir péptidos exógenos a medida que avanza en el aparato de Golgi en dirección hacia la membrana plasmática. Las CD presentan el péptido antigénico a linfocitos T CD8 del ganglio linfático con el fin de poner en marcha la respuesta de esta subpoblación celular.

La siguiente analogía puede ayudar a comprender mejor el proceso de presentación de antígenos: Las células degradan su «basura» proteica y después la exhiben en la superficie celular mediante cubos de basura CPH de clase I. Los linfocitos T CD8 que «patrullan» el barrio no se alarman al observar la basura «normal y corriente». Un intruso vírico podría producir grandes cantidades de basura peptídica vírica (p. ej., latas de cerveza, cajas de pizza) que se asociarían a cubos de basura CPH de clase I, lo cual pondría en guardia a los linfocitos T CD8. Las CPA (células dendríticas, macrófagos y linfocitos B) son semejantes a los basureros: recogen la basura o las aguas residuales del barrio, la(s) degradan, la(s) muestran en moléculas CPH de clase II y, a continuación, se desplazan a un ganglio linfático para presentar los antígenos peptídicos a linfocitos T CD4 de la «comisaría de policía». Los antígenos extraños estimularían la liberación de citocinas por estos últimos y activarían una respuesta inmunitaria.

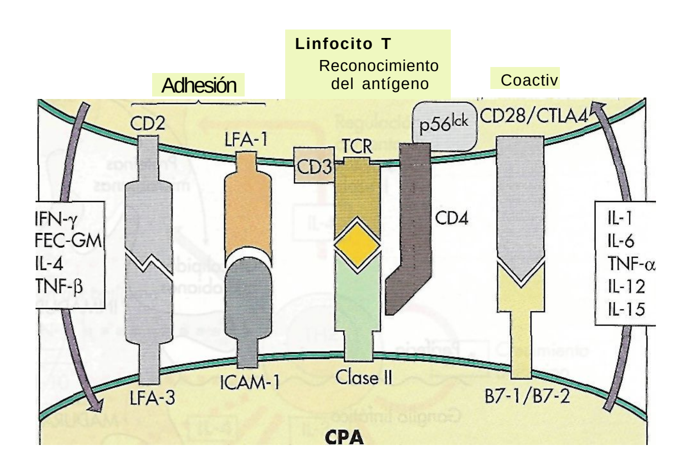


FIGURA 13-8. Las moléculas que participan en la interacción entre los linfocitos Ty las células presentadoras de antígenos (CPA). Se muestran también las diversas citocinas implicadas y la dirección de su acción. FEC-GM, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; IFN-y, interferón-y; ÍNF, factor de necrosis tumoral. (Tomado de Roitt I et al: *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996, Mosby.)

Activación de linfocitos **T CD4** **y su respuesta al antígeno**

Los linfocitos T cooperadores CD4 se activan por la interacción del TCR con el péptido antigénico presentado por moléculas CPH de clase II en la CPA (figura 13-8). La interacción se refuerza mediante la unión de CD4 a la molécula CPH de clase II y la unión de proteínas de adhesión al linfocito T y la CPA. La señal se transmite al núcleo a través del complejo CD3 gracias a la activación de la fosfolipasa C y la quinasa C, la liberación de calcio intracelular y la activación de cascadas de proteína cinasa específicas. Asimismo, el complejo CD3 también activa diversas cascadas de tirosina-proteína cinasa. El resultado de todos los procesos anteriores es la activación de factores de transcripción específicos en el núcleo.

No obstante, la inducción de la proliferación de los linfocitos T como mecanismo de seguridad que garantice la legitimidad de la activación precisa de una **señal coestimuladora.** Estas señales se producen como consecuencia de la

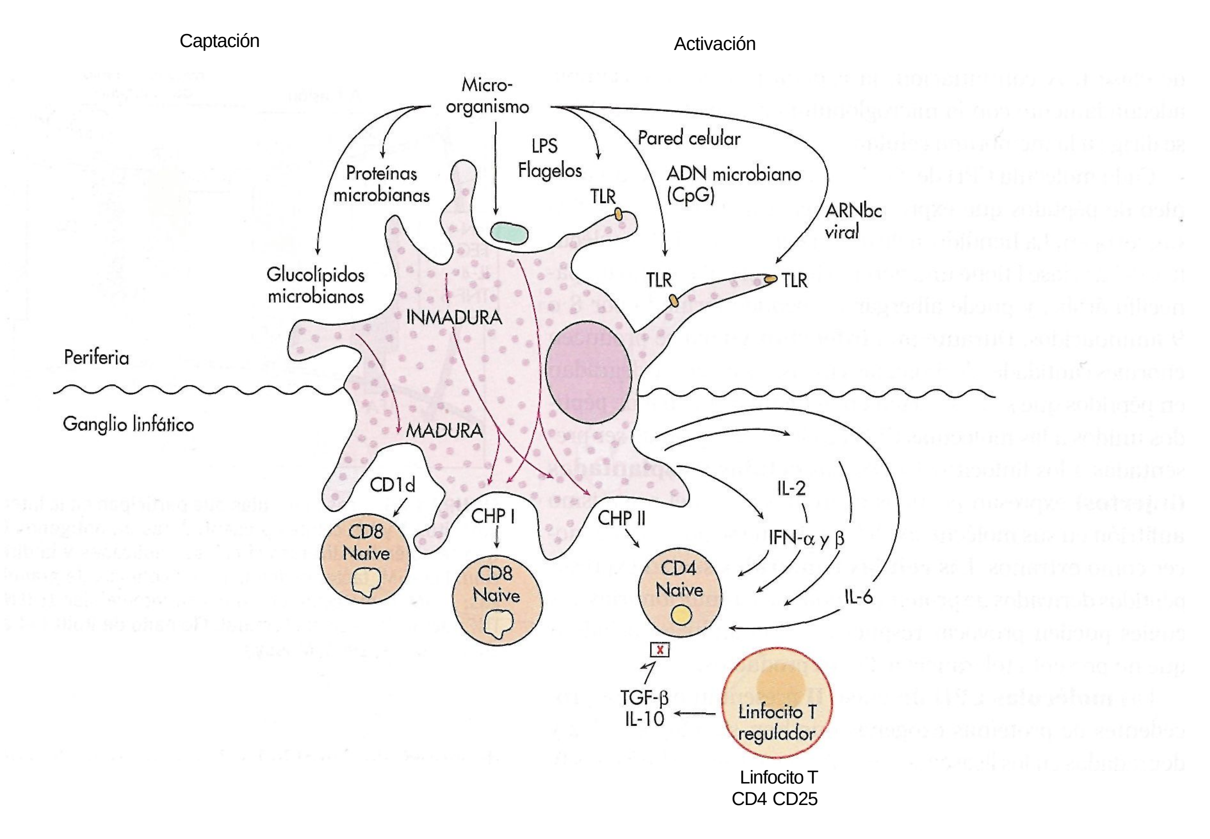


FIGURA 13-9. Las células dendríticas inician la respuesta inmunitaria. Las células dendríticas inmaduras internalizan y procesan proteínas, residuos y microorganismos (en caso de estar presentes) de forma constante. La unión de componentes microbianos a receptores tipo *toll* (TLR) activa la maduración de la CD, de modo que deja de internalizar nuevas moléculas, se desplaza al ganglio linfático, regula por aumento la expresión de las moléculas CPH de clase II, B7y B7-1 para la presentación de antígenos, y produce citocinas con el fin de activar linfocitosT. La liberación de IL-6 inhibe la liberación de T6F-|3 e IL-10 por los linfocitos T reguladores. Las citocinas producidas por las CD y su interacción con los linfocitos THO pone en marcha la respuesta inmunitaria. IL-12 e IL-2 promueven las respuestas TH1, mientras que IL-4 favorece las respuestas de tipo TH2. Casi todos los linfocitos T se dividen con el fin de ampliar la respuesta, aunque algunos se mantienen como células de memoria. Estas últimas se activan como consecuencia de la presentación de un antígeno por una CD, un macrófago o un linfocito B dirigida a obtener una respuesta secundaria.

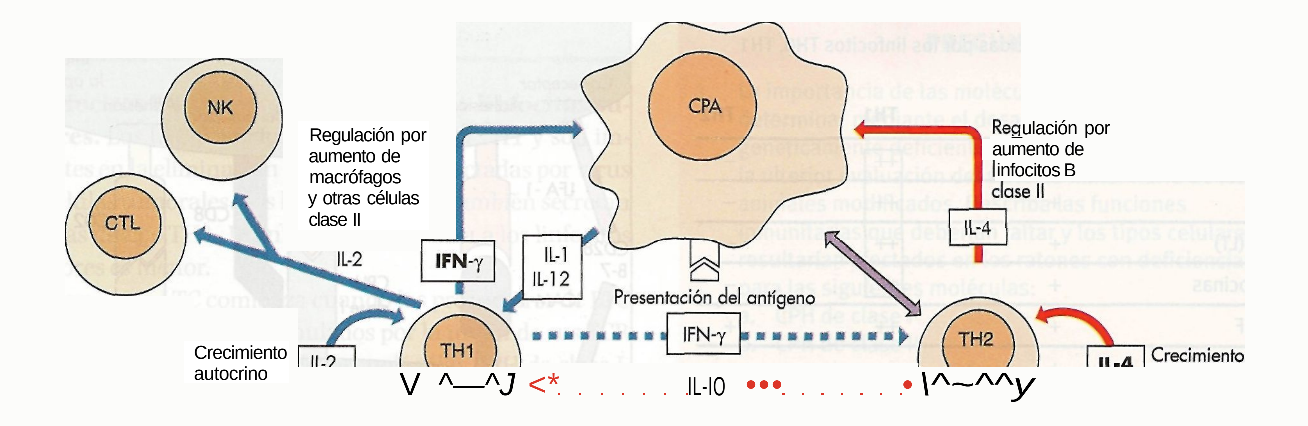
interacción de CD28 de los linfocitosT con las moléculas B7-1 y B7-2 de macrófagos, células dendríticas o linfocitos B, o bien por la unión de citocinas a sus receptores. Los linfocitos T en reposo requieren señales citocínicas (p. ej., IL-1, IL-2) para iniciar su proliferación celular. La activación correcta del linfocito T cooperador estimula la producción de IL-2, lo cual promueve, a su vez, la activación de otros linfocitos T y eleva la expresión de IL-2Rs en la superficie celular, potenciando la propia capacidad de la célula de unirse a IL-2 y mantener su estado de activación por IL-2. Una vez activada, IL-2 mantiene la proliferación celular, mientras que otras citocinas determinan si el linfocito T cooperador dará lugar a un linfocito T cooperador TH1 oTH2 (véase sección siguiente).

La activación parcial (interacción del receptor del linfocito T con un péptido CPH) que no se acompañe de una coestimulación adecuada por parte de una citocina o CD2 8-B 7 ocasionará un estado de **anergia** (falta de respuesta) o de muerte por apoptosis (suicidio celular). Los objetivos de este mecanismo son: 1) eliminar los linfocitos T inmaduros y de otro tipo autorreactivos en el timo en desarrollo, y 2) promover el desarrollo de **tolerancia** a las proteínas propias. Por otra parte, la unión de la molécula coestimuladora CTLA-4 de los linfocitos T a una molécula B 7 de una célula diana o CPA puede ocasionar la aparición de un estado de anergia frente al antígeno.

Los linfocitos T CD4 se conocen como linfocitos T cooperadores debido a que desencadenan la activación y diferenciación de los linfocitos B y otras células mediante un contacto directo o la acción de citocinas. En el ganglio linfático o el bazo, la presentación de un antígeno pone en marcha una cadena de estrechas interacciones entre el linfocito T y la CPA que posibilitan la unión y activación de la molécula CD40L o CD154 del primero a CD40 de esta última. Estas interacciones estimulan la activación del linfocito T. Por otra parte, en combinación con la acción de las citocinas producidas por el linfocito T, determinan el tipo de inmunoglobulina que generarán los linfocitos B.

CÉLULAS TH1 Y TH2

Los linfocitos T CD4 comienzan como una célula THO que se transforma en una célula TH1, TH2 o TH3 según las citocinas que secrete y, por tanto, de las respuestas que induzca (figuras 13-9 y 13-10; tabla 13-2). El conocimiento de la división



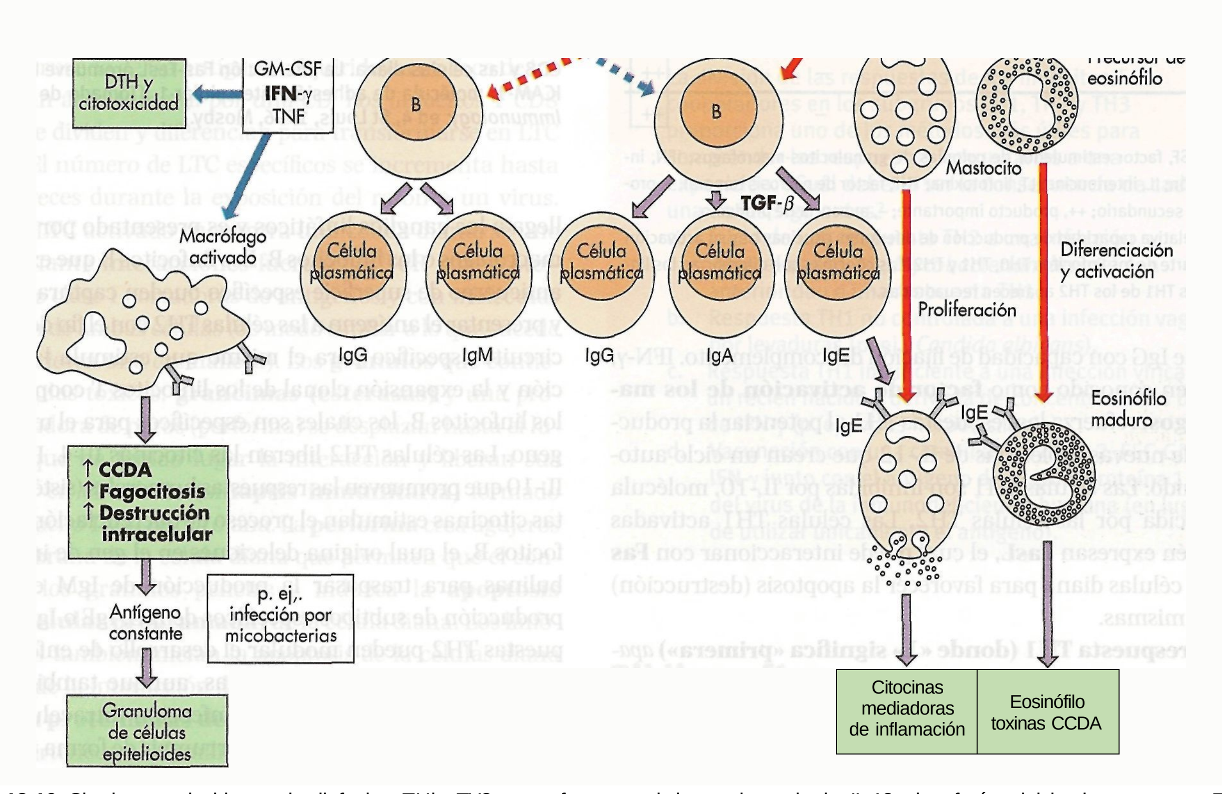


FIGURA 13-10. Citocinas producidas por los linfocitos THI y TH2 y sus efectos en el sistema inmunitario. IL-12 e interferón-y inician las respuestas THI, mientras que IL-4 desencadena las respuestas TH2. Los linfocitos THI promueven la inflamación y la producción de complemento y anticuerpo de unión de los macrófagos *(líneas azules continuas)* e inhiben las respuestas TH2 *(líneas azules discontinuas).* Los linfocitos TH2 promueven las respuestas humorales *(líneas rojas continuas)* e inhiben las respuestas THI *(líneas rojas discontinuas).* Los recuadros coloreados indican el resultado final. CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; CPA, célula presentadora de antígenos; DTH, hipersensibilidad de tipo retardado; FEC-GM, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; LTC, linfocito T citotóxico; TNF, factor de necrosis tumoral.

de las células THO, THl y TH2 en función de su producción citocínica es básico para comprender el mecanismo de aparición de respuestas inmunitarias. Estos tres tipos de linfocitos T producen FEC-GM, IL-3, TNF-cx y algunas quimiocinas. Los linfocitos THO no se han comprometido para THl ni TH2, y producen citocinas de ambas respuestas, como IL-2, IFN-y e IL-4. La respuesta de los linfocitos T se inicia en respuesta a la presentación de péptidos antigénicos por las CD. Las THO maduran hasta convertirse en células THl o TH2, dependiendo del antígeno implicado, el modo de presentación, su concentración, el tipo de CPA y el ambiente de las citocinas. Una vez activadas, las células THl y TH2 producen citocinas que estimulan su propia proliferación y desarrollo (autocrino) al tiempo que inhiben el desarrollo del otro tipo de linfocito T CD4.

Las **células THl** son activadas por células dendríticas y macrófagos, las cuales secretan IL-12 o IL-15 y presentan el antígeno al linfocito T CD4. Las células THl se caracterizan por la secreción de **IL-2, IFN-Y y TNF-P (linfotoxina).** Estas citocinas estimulan la aparición de respuestas inflamatorias y la producción tanto de IgM como de unas subclases especí-

TABLA 13-2. Citocinas producidas por los linfocitos THO, TH1 yTH2*

Citocina	THO	TH1	TH2
IFN-y	+	++	-
IL-2	+	++	-
TNF-p (LT)	+	++	-
Quimiocinas	+	+	-
EM-CSF	+	++	+
TNF-a	+	++	+
IL-3	+	++	++
IL-4	+	-	++
IL-5	+	-	++
IL-6		-	++
IL-10	+	-	++

EM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IFN, interferón; IL, interleucina; LT, linfotoxina; TNF, factor de necrosis tumoral; +, producto secundario; ++, producto importante-, -, ausencia de producto.
* La relativa capacidad de producción de diferentes citocinas tras su activación por parte de los linfocitos THO, TH1 y TH2. Las citocinas que diferencian los linfocitos TH1 de losTH2 aparecen recuadradas.

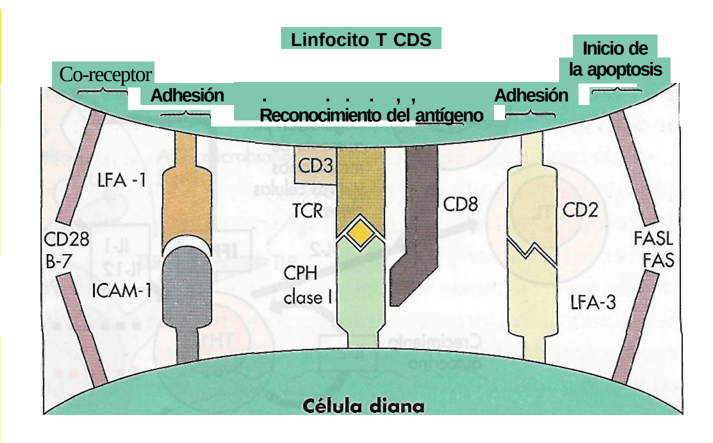


FIGURA 13-11. Interacciones entre los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8 y las células diana. La interacción Fas-FasL promueve la apoptosis. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1. (Tomado de Roitt I et al: *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996, Mosby.)

ñcas de IgG con capacidad de fijación del complemento. IFN-y, también conocido como **factor de activación de los macrófagos,** refuerza las respuestas TH1 al potenciar la producción de nuevas moléculas de IL-12 que crean un ciclo autosostenido. Las células TH1 son inhibidas por IL-10, molécula producida por las células TH2. Las células TH1 activadas también expresan FasL, el cual puede interaccionar con **Fas** en las células diana para favorecer la apoptosis (destrucción) de las mismas.

La **respuesta TH1 (donde «1» significa «primera»)** *aparece habitualmente en primer lugar y suele ser de tipo local.* A menudo se observa en las fases más precoces de una infección. Las respuestas TH1 amplifican las reacciones inflamatorias locales y las reacciones DTH a través de la activación de los macrófagos, los linfocitos NK y los linfocitos T citotóxicos CD8; asimismo, provocan una amplificación de la respuesta inmunitaria al estimular la proliferación de los linfocitos B y T mediante IL-2. Las respuestas inflamatorias y los anticuerpos con capacidad de fijación del complemento estimulados por las respuestas TH1 son importantes para lograr eliminar las infecciones intracelulares (producidas por virus, bacterias o parásitos), así como las micosis, aunque también se asocian a enfermedades inflamatorias de tipo autoinmunitario (p. ej., esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide).

La **respuesta TH2 (en la que «2» significa «segunda»)** *se produce generalmente en una fase posterior y actúa a nivel sistémico.* Tiene lugar en ausencia de señal IL-12/IFN-y de la respuesta innata, y la citocina IL-4 refuerza el mantenimiento de la respuesta TH2. La respuesta TH2 puede aparecer en una fase más tardía de la infección cuando el antígeno llega a los ganglios linfáticos y es presentado por las CD, los macrófagos o los linfocitos B. Los linfocitos B que expresan un anticuerpo de superficie específico pueden capturar, procesar y presentar el antígeno a las células TH2 con el fin de iniciar un circuito específico para el mismo que estimula la proliferación y la expansión clonal de los linfocitos T cooperadores y los linfocitos B, los cuales son específicos para el mismo antígeno. Las células TH2 liberan las citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 que promueven las respuestas humorales (sistémicas). Estas citocinas estimulan el proceso de diferenciación de los linfocitos B, el cual origina deleciones en el gen de inmunoglobulinas para traspasar la producción de IgM e IgD a la producción de subtipos específicos de IgG, IgE o IgA. Las respuestas TH2 pueden modular el desarrollo de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, aunque también se asocian a la exacerbación de una infección intracelular (p. ej., por *Mycobacteñum leprae)* al interrumpir de forma prematura las-respuestas protectoras TH1.

Las **células TH3** se caracterizan por la producción de IL-5 y factor transformador del crecimiento (3 (TGF-|3); ambas moléculas desempeñan una importante función en la estimulación de la diferenciación de los linfocitos B para producir IgA. TGF-p inhibe la acción de las células TH1 y TH2 con el fin de potenciar la tolerancia.

Los linfocitos T **$CD4^+CD25^+$** expresan el componente a del receptor de IL-2 (|3y) y son células supresoras específicas para antígenos. Estas células impiden la aparición de respuestas autoinmunitarias a través de la producción de TGF-p e IL-10, ayudan a controlar las respuestas de linfocitos T y favorecen el desarrollo de células de memoria. La citocina IL-6, producida por las CD y los macrófagos como respuesta a una infección, inhibe la secreción normal de TGF-p e IL-10 por los linfocitosT $CD4^+CD25^+$, lo que permite la aparición de la respuesta de linfocitos T.

Linfocitos T CD8

Los **linfocitos T CD8** se componen de **LTC** y **linfocitos supresores.** Los LTC participan en la respuesta TH1 y son importantes en la eliminación de las células infectadas por virus y las células tumorales. Los linfocitos T CD8 también secretan citocinas de tipo TH1. La información relativa a los linfocitos supresores es menor.

La respuesta LTC comienza cuando los precursores de LTC del ganglio linfático son estimulados por la unión de sus TCR y CD8 al péptido antigénico de las moléculas CPH de clase I, junto con una señal coestimuladora procedente de IL-2 o una interacción CD28-B7 con células dendríticas o macrófagos (figura 13-11). La presentación del antígeno puede deberse a la existencia de una infección vírica en las CPA o bien a la presentación cruzada de un antígeno adquirido en un foco de infección o un área tumoral por una CD. Los linfocitos T CD8 activados se dividen y diferencian para transformarse en LTC maduros. El número de LTC específicos se incrementa hasta 100.000 veces durante la exposición del ratón a un virus. Cuando el LTC activado encuentra una célula diana, se une a ella mediante interacciones fuertes del TCR con proteínas CPH de clase I portadoras de antígenos y con moléculas de adhesión de ambas células (de modo similar a lo que sucede cuando se cierra una cremallera). Los **granulos** que contienen moléculas tóxicas, **grancimas (esterasas)** y una proteína formadora de poros (perforina) se desplazan hasta el lugar en el que ha tenido lugar la interacción y liberan sus contenidos en el bolsillo **(sinapsis inmunitaria)** formado entre el linfocito T y la célula diana. La **perforina** crea agujeros en la membrana de la célula diana que permiten que el contenido de los granulos penetre e induzca la **apoptosis (muerte celular programada)** de la célula diana. Los linfocitos T CD8 también inician la apoptosis de la células diana por medio de la interacción de la molécula **FasL del linfocito T con la proteína Fas de la superficie de la célula diana.** FasL pertenece a la familia de proteínas TNF, mientras que Fas es de la familia de proteínas receptoras de TNF. La apoptosis se caracteriza por la degradación del ADN de la célula diana en fragmentos aislados (de aproximadamente 200 pares de bases) y la alteración de las membranas internas. Las células se contraen hasta convertirse en unos cuerpos apoptóticos que los macrófagos y las células dendríticas fagocitan con facilidad. A diferencia de la necrosis, que implica la acción de los neutrófilos y la posterior aparición de daño hístico, la apoptosis es un método «limpio» de muerte celular. Los linfocitos CD4 TH1 también expresan FasL y pueden iniciar el proceso de apoptosis en las células diana.

Los linfocitos T supresores proporcionan una regulación específica de antígeno de la función de los linfocitos T cooperadores a través de citocinas inhibidoras y otras moléculas. Al igual que los LTC, los linfocitos T supresores interaccionan con las moléculas CPH de clase I (restringidas a CPH de clase I).

PREGUNTAS

1. La importancia de las moléculas específicas se puede determinar mediante el desarrollo de cepas genéticamente deficientes de ratón (ratón *knock-out)* y la ulterior evaluación del sistema inmunitario de los animales modificados. Describa las funciones ¡nmunitarias que deberían faltar y los tipos celulares que resultarían afectados en los ratones con deficiencias para las siguientes moléculas:
   a. CPH de clase I
   b. CPH de clase II
   c. TCR Y/8
   d. Receptor de IL-2
   e. CD4
   f. B7-1 y B7-2
   g. IFN-y
   h. IL-1
2. La división de las respuestas de los linfocitos T cooperadores en los subgrupos TH1, TH2 y TH3 proporciona uno de los métodos más útiles para comprender las respuestas ¡nmunitarias a una exposición. ¿Cuál debería ser la consecuencia de cada una de las siguientes?
   a. Inicio de una respuesta TH2 a una infección ¡ntracelular (p. ej., *Mycobacterium leprae)* con anterioridad a una respuesta TH1.
   b. Respuesta TH1 no controlada a una infección vaginal por levaduras (p. ej., *Candida albkans).*
   c. Respuesta TH1 insuficiente a una infección vírica en un recién nacido y derivada de concentraciones bajas de IFN-y (p. ej., virus herpes simple).
   d. Vacunación con una combinación de IL-2, FEC-GM e IFN-y junto con el antígeno de la glucoproteína 120 del virus de la inmunodeficiencia humana (en lugar de utilizar únicamente el antígeno).

Bibliografía

Abbas AK et al: *Cellular and molecular immunology*, ed 5, Philadelphia, 2003, WB Saunders.
Akira S, Takeda K: ToU-Like Receptor Signalling, *Nature Rev Immunol* 4:499-51.1, 2004.
Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: *Kuby immunology*, ed 5, New York, 2003, WH Freeman.
Immunology Today: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.
Janeway CA et al: *Immunobiology: The immune system in health and disease*, ed 6, New York, 2004, Current Biology Publications and Garland Press.
MaleD et al: *Advanced immunology*, ed 3, StLouis, 1996, Mosby.
Male D: *Immunology*, ed 4, London, 2004, Elsevier.
Roitt I, Brostoff J, Male D: *Immunology*, ed 4, St Louis, 1996, Mosby.
Sompayrac L: *How the immune system works*, ed 2, Malden, Mass, 2003, Blackwell Scientific.
Takeda K, Kaisho T, Akira S: ToU-Like Receptors, *Annu, Rev Immunolll:* 335-376,2003.

Respuesta inmunitaria a los agentes infecciosos

En los capítulos anteriores de esta sección se han estudiado los diferentes actores inmunitarios y sus característica, En este capítulo se analizará cómo interaccionan estos componentes para ocasionar la aparición de una respuesta protectora, así como las consecuencias inmunopatogénicas que pueden surgir como resultado de ella. La importancia de cada uno de los componentes de la respuesta del anfitrión es diferente para cada agente infeccioso (tabla 14-1), y su importancia resulta obvia en los casos en que existe un estado de deficiencia genética o cuando se inhibe debido a la quimioterapia, una enfermedad o una infección (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

Frente a la invasión producida por los agentes infecciosos, el ser humano dispone de tres tipos básicos de protección:

1. Las **barreras naturales,** como la piel, la mucosidad, el epitelio ciliado, el ácido gástrico y la bilis, las cuales limitan la entrada del agente.
2. Las **defensas inmunitarias innatas no específicas de antígenos,** como la fiebre, el interferón, el complemento, los neutrófilos, los macrófagos, los linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK) que proporcionan unas rápidas respuestas locales tras la exposición al agente invasor.
3. Las **respuestas inmunitarias antigénicas específicas adaptativas,** que se dirigen, atacan y eliminan de manera específica a los agentes invasores que han superado con éxito las dos primeras defensas.

Barreras frente a la infección

La piel y las **mucosas** actúan a modo de barrera frente a la mayoría de los agentes infecciosos (figura 14-1 y tabla 14-2), con un reducido número de excepciones (p. ej., papilomavirus y dermatofitos [hongos «amantes de la piel»]). Los ácidos grasos libres producidos por las glándulas sebáceas y diversos microorganismos en la superficie de la piel, el ácido láctico de la transpiración y, también, el bajo pH y el ambiente relativamente seco de la piel crean condiciones desfavorables para la supervivencia de la mayor parte de los microorganismos.

El epitelio mucoso que tapiza los orificios del organismo está protegido por secreciones mucosas y cilios. Por ejemplo, las vías respiratorias pulmonares están revestidas de una mucosidad que las células epiteliales ciliadas transportan de manera continua hacia la boca. Mientras que las partículas de gran tamaño transportadas por el aire quedan atrapadas en la mucosidad, las partículas más pequeñas (0,05-3 micras [mm], el tamaño de los virus o las bacterias) que llegan a los alvéolos son fagocitadas allí por los macrófagos y transportadas al exterior de las vías respiratorias. Algunas bacterias y virus (p. ej., *Bordetella pertussis,* virus de la gripe), el humo del cigarrillo u otros contaminantes, pueden lesionar las células epiteliales ciliadas y alterar este mecanismo de limpieza, lo que hace que el paciente sea más susceptible a una posible neumonía bacteriana secundaria. Asimismo, también confieren protección las sustancias antimicrobianas (péptidos canónicos, lisozima, lactoferrina e IgA secretora) que se encuentran en las mucosas (p. ej., lágrimas, mucosidad, saliva). La lisozima induce la lisis bacteriana al escindir el esqueleto de polisacáridos del peptidoglucano de las bacterias grampositivas. La lactoferrina, una proteína que se une al hierro, priva a los microorganismos del hierro libre que necesitan para desarrollarse.

El **ambiente ácido** del estómago, la vejiga urinaria y el riñon así como la **bilis** intestinal conllevan la inactivación de numerosos virus y bacterias. Asimismo, el **flujo de orina** limita la posibilidad de aparición de infecciones.

La temperatura corporal, especialmente la **fiebre,** limita o impide el crecimiento de muchos microorganismos. Además, la respuesta inmunitaria es más eficiente a temperaturas elevadas.

Respuestas antibacterianas

En la figura 14-2 se muestra la evolución de las respuestas protectoras que aparecen tras la exposición a una infección

TABLA 14-1. Defensas antimicrobianas frente a los agentes infecciosos

	Bacterias	Bacterias intracelulares	Virus	Hongos	Parásitos
Complemento	+	-	-	-	-
Interferón-cc/p	-	-	++++	-	-
Neutrófilos	++++	-	-	+	+
Macrófagos	++	+++	++	++	+
Linfocitos NK	-	-	+++	-	-
CD4TH1, HTD	-	++	+++	+*	+
CD8 CTL	-	-	++++	-	-
Anticuerpos	++	+	+	+	++ OgE)[f]

CTL, linfocitos Tcitotóxicos; NK, citolíticos naturales.
*Por activación de macrófagos.
[f]En las infecciones por gusanos son especialmente importantes la inmunoglobulina E y los mastocitos.

TABLA 14-2. Mecanismos de defensa humorales inespecíficos

Factor	Función	Fuente
Lisozima	Cataliza la hidrólisis del peptidoglucano bacteriano	Lágrimas, saliva, secreciones nasales, fluidos corporales, granulos lisosomales
Lactoferrina, transferrina	Fija el hierro y compite con los microorganismos respecto a la fijación del hierro	Granulos específicos de PMN
Lactoperoxidasa	Puede tener efectos inhibidores para muchos microorganismos	Leche y saliva
p-lisina	Es eficaz principalmente contra las bacterias grampositivas	Trombocitos, suero normal
Factores quimiotácticos	Induce la migración directa de PMN, monocitos y otras células	Sustancias bacterianas, productos de la lesión celular, proteínas desnaturalizadas, complemento y quimiocinas
Properdina	Activa el complemento en ausencia de complejo antígeno-anticuerpo	Plasma normal
Péptidoscatiónicos (defensinas, etc.)	Altera membranas, inhibe actividades de transporte celular	Granulos de PMN

PMN, neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos).

bacteriana. La protección se inicia mediante la activación local de las respuestas innatas, para proseguir luego a nivel sistémico con la aparición de respuestas de fase aguda y respuestas antigénicas específicas. En el cuadro 14-1 se ofrece un resumen de estas respuestas antibacterianas.

La **inflamación aguda** es un mecanismo de defensa que aparece precozmente para detener una infección, evitar que se propague a partir del foco inicial y hacer que actúe como «señal» para la posterior aparición de respuestas inmunitarias específicas. Aunque las respuestas inflamatorias son beneficiosas, también pueden ocasionar daños a los tejidos y, por tanto, contribuir a aumentar los síntomas de la enfermedad. Estos son los tres principales procesos que ocurren durante la inflamación aguda: 1) expansión de los capilares para aumentar el flujo sanguíneo (se aprecia en forma de enrojecimiento o exantema); 2) aumento de la permeabilidad de las estructuras microvasculares para permitir que «escapen» los líquidos, las proteínas plasmáticas y los leucocitos (lo que origina un edema), y 3) salida de los leucocitos de los capilares, y acumulación y respuesta a la infección en el foco de la lesión (pus).

ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA

Los componentes bacterianos constituyen unos excelentes activadores de las respuestas protectoras innatas o respuestas antigénicas no específicas (cuadro 14-2). La capa de peptidoglucano de la pared celular de las bacterias (ácido teicoico y fragmentos de peptidoglucano en las bacterias grampositivas) así como el lipopolisacárido (LPS) de la pared celular de las bacterias gramnegativas, pueden activar la **ruta alternativa del complemento (properdina)** en ausencia de anticuerpos; asimismo, pueden activar la ruta clásica del complemento junto con la **proteína de unión a la mañosa.** Los macrófagos y las células dendríticas expresan unos **receptores de reconocimiento de patrones asociados a patógenos** (incluidos los llamados **«receptores tipo *toll* (TLR)»** que reco-

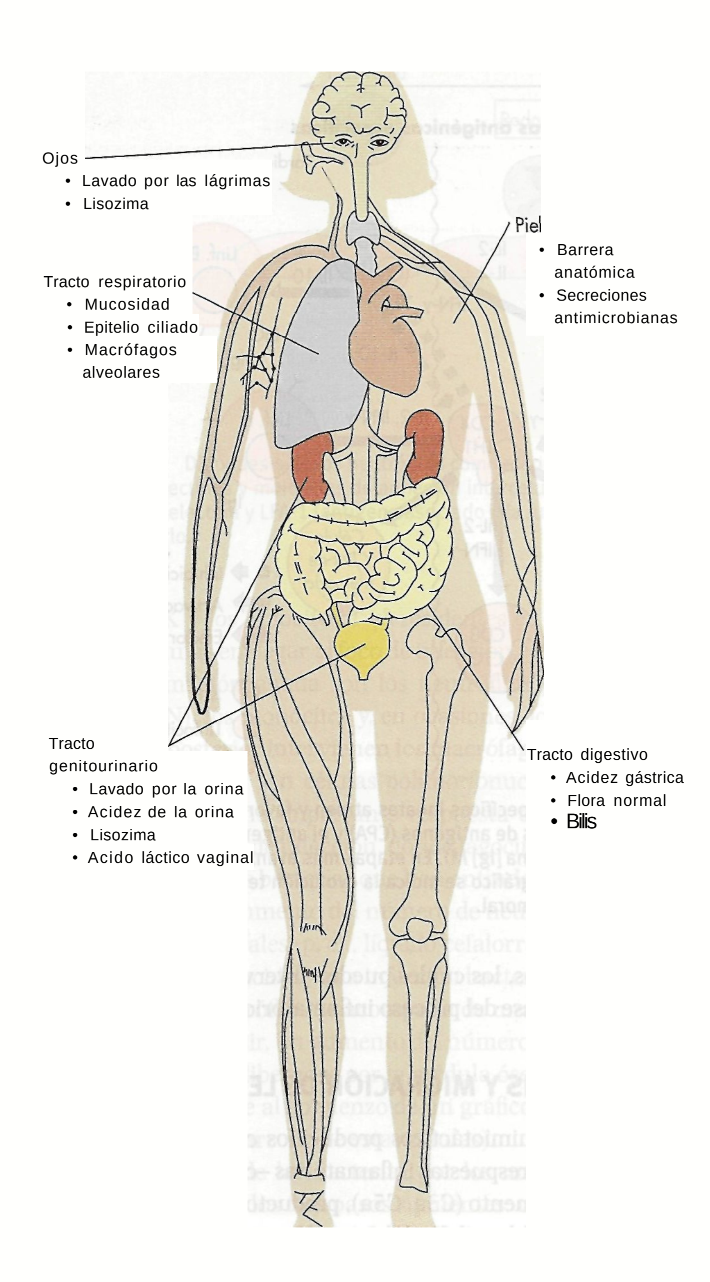


FIGURA 14-1. Defensas tipo barrera del organismo.

,DRO 14-1. Resumen de las respuestas antibacteriana

Complemento:
Las superficies bacterianas activan las vías alternativa y de la lectina
Posteriormente, los complejos antígeno-anticuerpo activan la vía clásica
Producción de proteínas quimiotácticas y anafilotóxicas (C3a, C5a)
Opsonización de las bacterias (C3b)
Facilitación de la destrucción de bacterias gramnegativas
Activación de linfocitos B (C3d)

Neutrófilos:
Son importantes células fagocíticas antibacterianas
Presentan mecanismos de destrucción tanto dependientes como independientes del oxígeno

Células dendríticas:
Producción de atocinas
Inicio de respuestas inmunitarias específicas

Macrófagos:
Son importantes células fagocíticas antibacterianas
Presentan mecanismos de destrucción tanto dependientes como independientes del oxígeno
Producción de IL-1, IL-6 e IL-12; factor de necrosis tumoral TNF-cc y TNF-Peinterferón (INF) a
Activación de las respuestas inflamatorias y de fase aguda
Presentación del antígeno a la célula T CD4

Linfocitos T:
Respuesta de linfocitos T *yk* a metabolitos bacterianos
Respuesta de linfocitos T citolíticos (NK) a presentación de glucolípidos micobacterianos
Las respuestas CD4 TH1 son importantes en las infecciones bacterianas intracelulares
Las respuestas CD4TH2 son importantes en todas las infecciones bacterianas
Los linfocitos T CD8 citolíticos no tienen demasiada importancia

Anticuerpos:
Se unen a las estructuras de superficie de las bacterias (fimbrias, ácido lipoteicoico, cápsula)
Bloquean la fijación
Opsonización de bacterias para fagocitosis
Facilitación de la acción del complemento
Facilitación de la eliminación de las bacterias
Neutralización de las toxinas y las enzimas tóxicas

nocen estas estructuras bacterianas y activan la producción de citocinas y la aparición de respuestas protectoras. El **LPS (endotoxina)** se une a TLR4 y constituye un activador muy potente de las células dendríticas, los macrófagos, los linfocitos B y algunas otras células (p. ej., células endoteliales).

La activación del **sistema del complemento** tanto por la ruta alternativa como por la ruta de la proteína de unión a la mañosa (véase capítulo 12) supone un mecanismo de defensa antibacteriano muy precoz y significativo. El complemento activa la aparición de respuestas inflamatorias y puede provocar asimismo una destrucción directa de las bacterias gramnegativas y, aunque en un grado muy inferior, de las bacterias grampositivas (la gruesa capa de peptidoglucano de las bacterias grampositivas actúa a modo de «escudo» y las protege de la lisis). La activación de la cascada del complemento por bacterias grampositivas o gramnegativas proporciona los siguientes factores de protección:

1. **Factores quimiotácticos (C5a)** para atraer al foco de la infección a los neutrófilos y los macrófagos.
2. **Anafllotoxinas (C3a** y **C5a)** para estimular en los mastocitos la liberación de histamina y, por consiguiente, provocar un aumento de la permeabilidad vascular y permitir el acceso al foco de infección.
3. **Opsoninas (C3b),** las cuales se unen a las bacterias y favorecen su fagocitosis.
4. **Activador de los linfocitos B (C3d).**

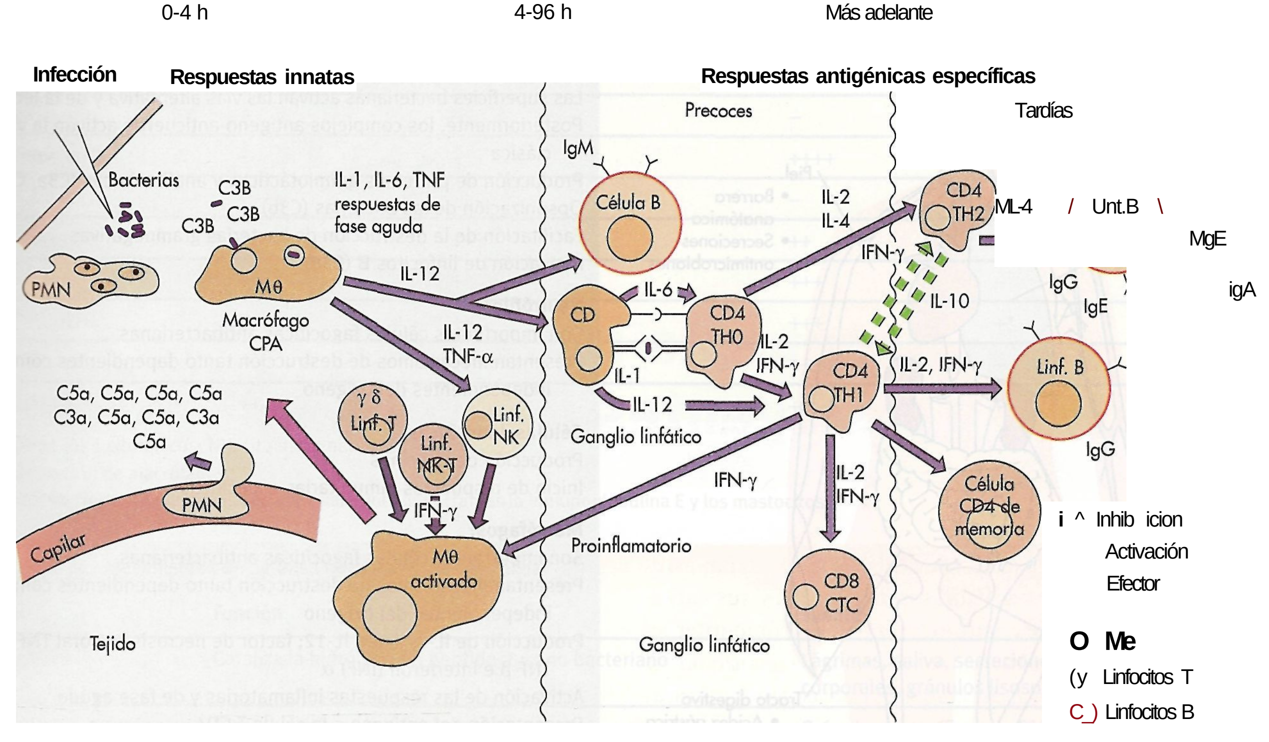


FIGURA 14-2. Respuestas antibacterianas. En primer lugar, las respuestas antigénicas inespecíficas innatas atraen y favorecen las respuestas de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) y de los macrófagos (M6). Las células presentadoras de antígenos (CPA) y el antígeno llegan a los ganglios linfáticos y activan las respuestas inmunitarias de aparición más precoz (TH1 e inmunoglobulina [Ig] M). En etapas más avanzadas, aparecen las respuestas sistemicas de anticuerpos TH2 y de las células de memoria. En la parte superior del gráfico se indica la evolución temporal de los distintos procesos. IFN, ¡nterferón; IL, interleucina; LTC, linfocito T citotóxico; TNF, factor de necrosis tumoral.

CUADRO 14-2. Componentes bacterianos que activan las respuestas de protección

Activación directa mediante TLR y otros receptores:
Lipopolisacárido (endotoxina)
Ácido lipoteicoico
Lipoarabinomanano
Glucolípidos y glucopéptidos
Polianiones
Péptidos N-formilo (formil-metionil-leucil-fenilalanina)
Fragmentos de peptidoglucano

Quimiotaxis mediada por C3a, C5a y otros mecanismos:
Fragmentos de peptidoglucano
Activación en la superficie celular de las vías alternativas del complemento

Los anticuerpos **(IgM** o **IgG)** presentes en fases posteriores de una infección favorecen también la respuesta del sistema del complemento a través de la activación de la **cascada clásica del complemento.**

En la inflamación participan, igualmente, las cininas y los factores de coagulación inducidos por el daño tisular (p. ej., factor XII [factor de Hageman], bradicinina, flbrinopéptidos). Estos factores aumentan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los leucocitos. Los productos del metabolismo del ácido araquidónico inciden también en el proceso inflamatorio. Entre ellos se encuentran las prostaglandinas y los leucotrienos, los cuales pueden intervenir prácticamente en cualquier fase del proceso inflamatorio agudo.

QUIMIOTAXIS Y MIGRACIÓN DE LEUCOCITOS

Los factores quimiotácticos producidos como respuesta a la infección y las respuestas inflamatorias -como los componentes del complemento (C3a, C5a), productos bacterianos (p. ej., formil-metionil-leucil-fenilalanina [f-met-leu-fen]) y las quimiocinas- constituyen unos potentes factores de atracción de los neutrófilos, los macrófagos y, en fases posteriores, también de los linfocitos. Las **quimiocinas** son unas proteínas «pegajosas» que dirigen a estas células hasta el foco de infección para luego activarlas. Las quimiocinas y el factor de necrosis tumoral a (TNF-a) hacen que los leucocitos y las células endoteliales que tapizan los capilares (situados cerca de la inflamación) omitan la expresión de las moléculas de adhesión («velero» molecular). Los leucocitos se ralentizan, «ruedan», se fijan a dichas células y a continuación atraviesan la pared capilar hasta llegar al foco de la inflamación (en un proceso de extravasación conocido como **diapedesis)** (figura 14-3).

RESPUESTAS CELULARES INNATAS

La respuesta celular inicial a la infección es mediada por las células dendríticas inmaduras, las células de Langerhans, los

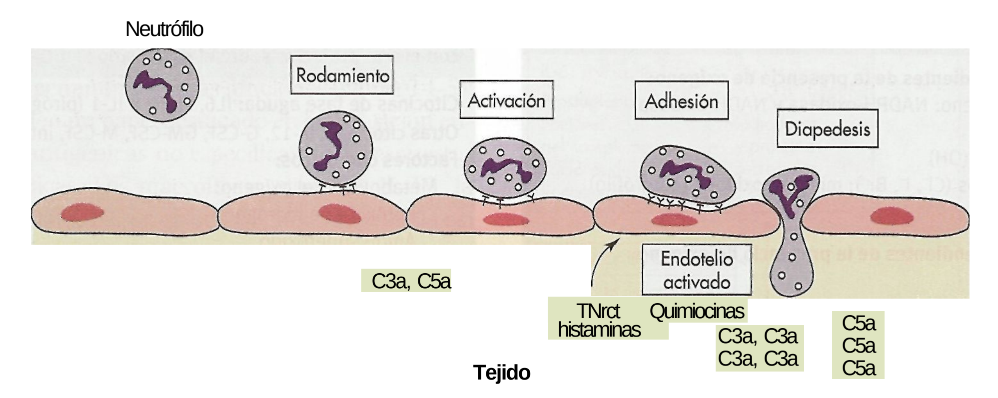


FIGURA 14-3. Diapedesisde los neutrofilos como respuesta a señales inflamatorias. El factor de necrosis tumoral a y las quimiocinas activan la expresión de selectinas y moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) en el endotelio cerca del foco inflamatorio y a sus ligandos sobre el neutrófilo: integrinas, L-selectina y LFA-1 (antfgeno asociado a la función leucocitaria). El neutrófilo se fija más y más en el endotelio, hasta encontrar el camino para atravesarlo.

linfocitos NK y los linfocitos T yo residentes en el tejido. Las primeras células en llegar al foco de infección como respuesta a una inflamación aguda son los neutrofilos polimorfonucleares (PMN), los monocitos y, en ocasiones, los eosinófilos; en una fase posterior intervienen los macrófagos.

Los **neutrofilos** son células polimorfonucleares capaces de llevar a cabo una importante respuesta antibacteriana. Son atraídos al foco de infección, donde fagocitan y posteriormente destruyen las bacterias que han entrado en su interior. El hallazgo de un aumento del número de neutrofilos en sangre, líquidos corporales (p. ej., líquido cefalorraquídeo) o tejidos indica la existencia de una infección bacteriana. La movilización de los neutrofilos se acompaña de una «desviación a la izquierda», es decir, un aumento del número de **formas en banda** inmaduras liberadas por la médula ósea (el término *a la izquierda* se refiere al comienzo de un gráfico que representa el progresivo desarrollo de estas células).

La **fagocitosis** de las bacterias por los macrófagos y los neutrofilos implica los tres pasos siguientes: unión, internalización y digestión. La **unión de las bacterias** al macrófago está mediada por receptores de hidratos de carbono bacterianos **(lectinas** [proteínas de unión a azúcares específicos]), receptores de fibronectina (especialmente en la infección por *Staphylococcus aureus)* y **receptores de opsoninas,** como complemento [C3b], receptores de la proteína de unión a la mañosa y receptores Fe de anticuerpos. Una vez finalizada la fase de fijación, la partícula se encuentra rodeada por una porción de la membrana plasmática que forma una **vacuola fagocítica** alrededor del microorganismo. Esta vacuola se fusiona con los **lisosomas primarios** (macrófagos) o bien con **granulos** (polimorfonucleares) para permitir la inactivación y digestión de su contenido. La destrucción por fagocitosis puede depender o no de la presencia de oxígeno en función de los compuestos antimicrobianos producidos por los granulos (figura 14-4). La activación de los macrófagos se encuentra facilitada por el interferón-y (EFN-y) (la molécula más potente), el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (EM-CSF), elTNF-a y la linfotoxina (TNF-|3), los cuales son producidos en una fase inicial de la infección por los linfocitos NK o bien en una etapa ulterior por los linfocitos T CD4. La destrucción de los microorganismos «internalizados» por los macrófagos exige la activación de estas células.

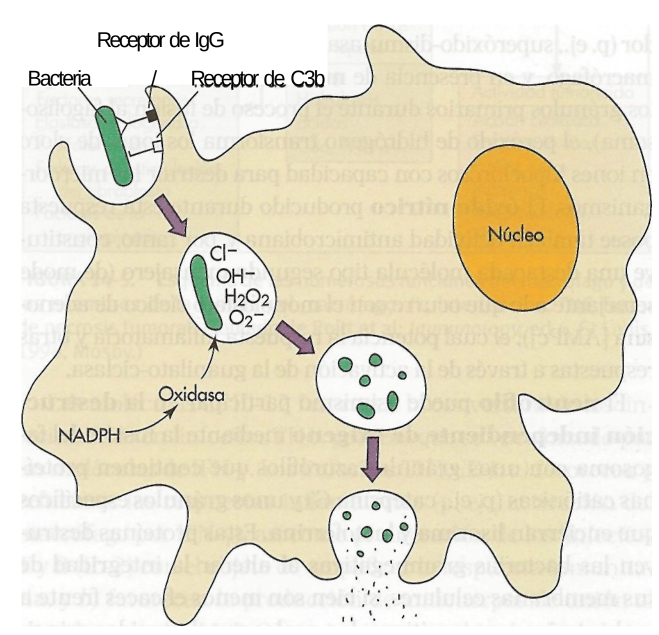


FIGURA 14-4. Fagocitosis y destrucción de las bacterias. Las bacterias se fijan o bien son opsonizadas por la proteína de unión a la mañosa, la inmunoglobulina G (IgG) y/o los receptores C3b que favorecen su adhesión y captación por parte de los fagocitos. En el interior del fagosoma existen unos mecanismos de degradación de las bacterias que pueden ser dependientes o independientes de oxígeno. NADPH, forma reducida del nicotinamida adenina dinucleotido fosfato.

La **destrucción dependiente de oxígeno** se activa por un potente «estallido» oxidativo que culmina con la formación de peróxido de hidrógeno y otras sustancias antimicrobianas (cuadro 14-3). La fusión de granulos lisosomales específicos con los fagosomas permite que el citocromo b pueda interaccionar con el NADPH (la forma reducida del nicotinamida adenina dinucleotido fosfato). Esta combinación reduce el oxígeno a

CUADRO 14-3. Compuestos antibacterianos del fagolisosoma

Compuestos dependientes de la presencia de oxígeno:
Peróxido de hidrógeno: NADPH-oxidasa y NADH-oxidasa
Superóxido
Radicales hidroxilo (OH)
Halógenos activados (Cl^-, I^-, Br^-): mieloperoxidasa (neutrófilo)
Óxido nitroso

Compuestos independientes de la presencia de oxígeno:
Ácidos
Lisosoma (degradación del peptidoglucano bacteriano)
Lactoferrina (quelación del hierro)
Defensinas y otras proteínas catiónicas (lesión de las membranas)
Proteasas, elastasa, catepsina G

anión superóxido (0_2^{-}) con la ayuda de una quínona, el cual se convierte en peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador (p. ej., superóxido-dismutasa). En el neutrófilo, pero no en el macrófago, y en presencia de **mieloperoxidasa** (liberada por los granulos primarios durante el proceso de fusión al fagolisosoma), el peróxido de hidrógeno transforma los iones de cloro en iones hipoclorosos con capacidad para destruir los microorganismos. El **óxido nítrico** producido durante esta respuesta posee también actividad antimicrobiana y, por tanto, constituye una destacada molécula tipo segundo mensajero (de modo semejante a lo que ocurre con el monofosfato cíclico de adenosina [AMPc]), el cual potencia la respuesta inflamatoria y otras respuestas a través de la activación de la guanilato-ciclasa.

El **neutrófilo** puede asimismo participar en la **destrucción independiente de oxígeno** mediante la fusión del fagosoma con unos granulos azurófilos que contienen proteínas catiónicas (p. ej., catepsina G) y unos granulos específicos que encierran lisozima y lactoferrina. Estas proteínas destruyen las bacterias gramnegativas al alterar la integridad de sus membranas celulares, si bien son menos eficaces frente a las bacterias grampositivas, las cuales son destruidas principalmente a través del mecanismo dependiente de oxígeno.

Los macrófagos del bazo son importantes para limpiar las bacterias, especialmente las encapsuladas, de la sangre. Los sujetos espíemeos (congénita o quirúrgicamente) son altamente susceptibles a neumonía, meningitis y otras manifestaciones de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y otras bacterias encapsuladas.

RESPUESTAS INDUCIDAS POR CITOCINAS

El LPS y otros componentes de la pared celular bacteriana estimulan la liberación de las interleucinas IL-1 e IL-6, el TNF-a y las quimiocinas por parte de células dendríticas inmaduras y macrófagos. Estas citocinas son **pirógenos endógenos,** puesto que favorecen la aparición de **fiebre** y refuerzan la respuesta inflamatoria provocando una activación de los macrófagos y facilitando la aparición de una respuesta de fase aguda. La **respuesta de fase aguda** (cuadro 14-4) es desencadenada por la IL-1, la BL-6, el TNF-cx, la inflamación, el daño tisular (producido por los macrófagos), la prostaglandina Ei y los interferones asociados a la infección (cuadro 14-5). Esta respuesta favorece modificaciones que potencian los mecanismos de defensa del anfitrión, como la ñebre, la anorexia, la somnolencia, las alteraciones metabólicas y la producción de proteínas. Las proteínas de fase aguda producidas y liberadas al suero son la proteína C reactiva, los componentes del complemento, las proteínas de coagulación, las proteínas de unión a lipopolisacáridos, las proteínas transportadoras, los inhibidores de proteasas y las proteínas de adherencia. La **proteína C reactiva** forma complejos con los polisacáridos de numerosos hongos y bacterias; además, activa la ruta del complemento y facilita la eliminación de estos microorganismos mediante un aumento de la fagocitosis. Aunque las proteínas de fase aguda refuerzan las defensas innatas del organismo frente a la infección, su producción excesiva durante la septicemia (inducida por endotoxinas) puede provocar la aparición de trastornos graves (p. ej., *shock)*.

CUADRO 14-4. Productos secretados por los macrófagos con efecto protector sobre el organismo

Citocinas de fase aguda: 116, TNFa e IL-1 (pirógenos endógenos)
Otras citocinas: IL-12, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, interferón-a
Factores citotóxicos:
- Metabolitos del oxígeno:
  - Peróxido de hidrógeno
  - Anión superóxido
  - Óxido nítrico
- Enzimas hidrolíticas:
  - Colagenasa
  - Lipasa
  - Fosfatasa
- Componentes del complemento:
  - C1-C5
  - Properdina
  - Factores B, D, H e I

Factores de la coagulación
Proteínas plasmáticas
Metabolitos del ácido araquidónico:
- Prostaglandinas
- Tromboxano
- Leucotrienos

CSF, factor estimulador de colonias; G, granuloclto; IL, interleuclna; M, macrófago.

CUADRO 14-5. Reactantes de fase aguda

a_1-antitripsina
a_1-glucoproteína
Sustancia amiloide A y P
Antitrombina 111
Proteína C reactiva
Inhibidor de la Cl-esterasa
Complemento C3
Ceruloplasmina
Fibrinógeno
Haptoglobina
Orosomucoide
Plasminógeno
Transferrina
Proteínas de unión al lipopolisacárido

Además de la fagocitosis de bacterias y antígenos, las células dendríticas inmaduras, los macrófagos y las células de su estirpe celular desempeñan numerosas funciones (figura 14-5); por ejemplo, cumplen un papel destacado en la transición entre las respuestas antigénicas no específicas y las respuestas antigénicas específicas. Los macrófagos producen 1L-12, la cual activa los linfocitos NK en el foco de infección e inicia así la aparición de la respuesta TH1.

Los **linfocitos** T 78 de tejidos y sangre son capaces de detectar la presencia de metabolitos amina fosforilados generados por algunas bacterias (como *Escherichia coli* y micobacterias), pero no por otras (estreptococos, estafilococos), y producen IFN-Y junto a los linfocitos NK con el fin de intensificar el estado de activación de los macrófagos y desencadenar un ciclo TH1 de citocinas. Las células dendríticas presentan glucolípidos bacterianos con el propósito de activar los linfocitos T **NK1**, los cuales producen también IFN-y.

RESPUESTA HUMORAL ESPECÍFICA FRENTE A LA EXPOSICIÓN A BACTERIAS

La ingestión de bacterias y la estimulación de los TLR por los componentes bacterianos obligan a la célula dendrítica inmadura (CDi) a interrumpir el proceso de fagocitosis y desplazarse a los ganglios linfáticos para convertirse en una célula dendrítica (CD) que entrega y procesa el antígeno internalizado para su presentación a los linfocitos T (véase figura 14-2; figura 14-6). Los péptidos antigénicos (con más de 11 aminoácidos) producidos a partir de las proteínas fagocitadas (ruta exógena) se unen a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II y son presentados a los linfocitos THO CD4 vírgenes por estas células presentadoras de antígenos (CPA). Los linfocitos T CD4 son activados por una combinación de los siguientes mecanismos: 1) del péptido antigénico presente CPH II forma un complejo con el receptor de antígenos de la célula T y CD4; 2) señales de coestimulación proporcionadas por la interacción de moléculas CD2 8 presentes en los linfocitos T con la molécula B7 de la CD o el macrófago, y 3) por IL-1, IL-12 y otras citocinas producidas por la CD. Por otra parte, la IL-6 generada por la CD inhibe la producción de citocinas supresoras (factor transformador del crecimiento [TGF-|3] e IL-10) por los linfocitos T reguladores $CD4^{+}CD25^{+}$ con el fin de permitir la activación de los linfocitos T vírgenes. Los linfocitos THO fabrican IL-2, IFN-Y e IL-4. Simultáneamente, los antígenos bacterianos se adhieren a la superficie de la CD o bien las moléculas antigénicas libres interaccionan con los linfocitos B que expresan IgM o IgD de superficie específicas para dicho antígeno, lo que ocasiona la activación de la proliferación celular y la producción de IgM. Los polisacáridos de la pared celular de los microorganismos (especialmente el LPS) provocan la activación de los linfocitos B y favorecen la aparición de respuestas de anticuerpos IgM específicos. El hallazgo clínico de unos ganglios linfáticos hipertrofiados constituye una indicación de la activación linfocítica como respuesta a una exposición antigénica.

Inflamación y fiebre
IL-6, TNF-a, IL-1
Prostaglandinas
Factores del complemento
Factores de la coagulación
Pirogénica + fase aguda
Mediadores y proteínas secretadas

Actividad microbieida
Fagocitosis
Dependiente de la presencia de oxígeno
H2O2, 'O_2-, NO
•OH, hípohalito
Independiente de la presencia de oxígeno; lisozima, ácido, hidrolasas acidas, proteínas catiónicas

Activación de la célula
Procesado del antígeno
Presentación del antígeno
Producción de IL-1
Selección de la función de la célula T
IL-10->TH2
IL-12->TH1

Macrófago

Lesión de los tejidos
H2O2
Hidrolasas acidas
C3a, TNF-a

anizacíon de los tejidos
Factores secretados
Elastasa, colagenasa, hialuronidasa
Factores de estimulación del fibroblasto
Factores de la angiogénesis

Actividad tumoricidd
Acción citotóxica
Factores tóxicos
H2O2, C3a
Profeasas
Arginasa, NO,
TNF-a

FIGURA 14-5. Esquema de las numerosas funciones del macrófago y de los miembros de la familia del macrófago. IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral. (Tomado de Roltt et al: *Immunology,* ed 4, St Louls, 1996, Mosby.)

Las moléculas de IL-12 favorecen la conversión de los linfocitos THO en linfocitos TH1, proceso que se ve reforzado por las moléculas de IFN-y. Los linfocitos TH1 CD4: *a)* favorecen y refuerzan las respuestas inflamatorias (p. ej., activación del macrófago por IFN-Y), así como proliferación de los linfocitos T y B (IL-2) con el objeto de amplificar la respuesta inmunitaria, y *b)* favorecen la producción de anticuerpos de unión al complemento (IgM, IgG1 y, si existe «cambio de clase de inmunoglobulina», IgG3) por los linfocitos B. Estas respuestas son importantes en las fases más precoces de la defensa antibacteriana. Las respuestas TH1 son también esenciales para combatir las infecciones intracelulares en el caso de algunas bacterias protegidas frente a la acción de los anticuerpos (p. ej., micobacterias). IFN-Y activa a los macrófagos y otros procesos inflamatorios (hipersensibilidad de tipo retardado) para que destruyan la célula infectada. Por otro lado, la estimulación continuada que supone la presencia de una infección crónica (p. ej., tuberculosis) puede favorecer la fusión del macrófago con células gigantes y células epitelioides para formar un granuloma alrededor del foco de infección. Por el contrario, los linfocitos T CD8 no revisten una excesiva importancia en lo que respecta a la inmunidad antibacteriana.

Las respuestas del **linfocito TH2 CD4** se desarrolf an en una fase posterior y, a menudo, se inician como consecuencia de la presentación del antígeno a la célula B. La unión del antígeno a los anticuerpos de superficie de los linfocitos B provocan su activación y, asimismo, favorece la captación y el procesamiento del

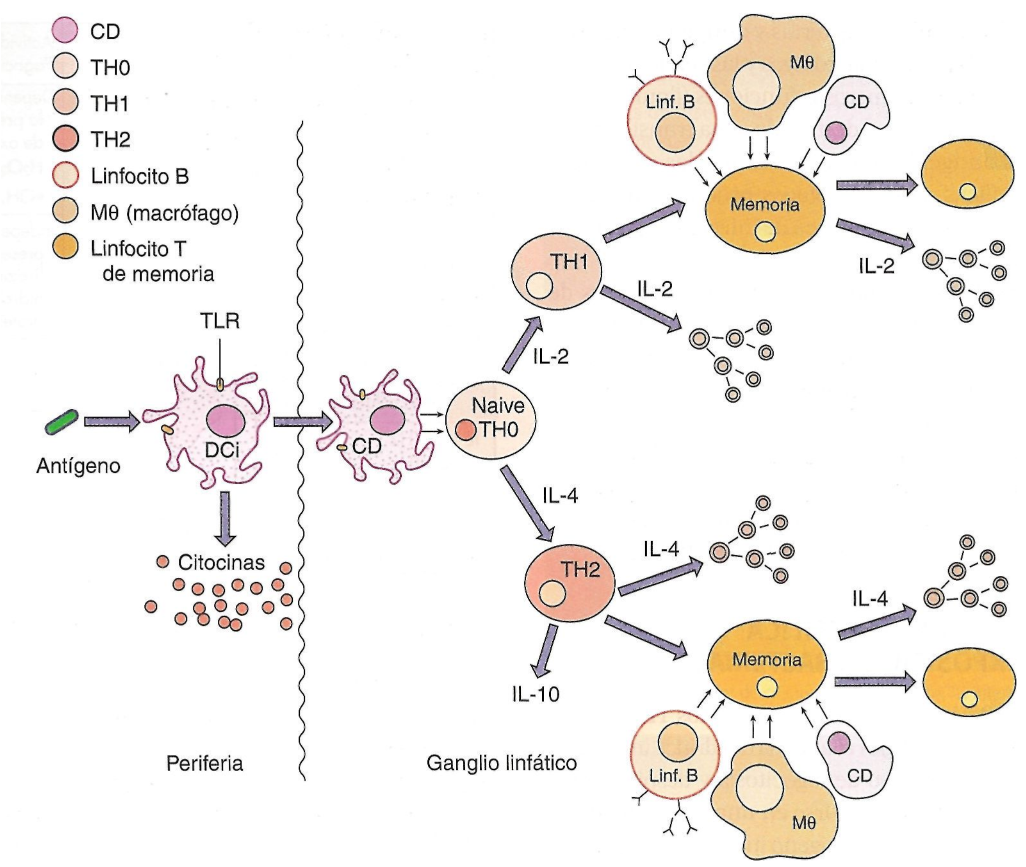


FIGURA 14-6. Inicio y expansión de respuestas inmunitarias específicas. Las células dendríticas inmaduras situadas en el foco de la infección adquieren bacterias y residuos celulares. Los componentes bacterianos activan la célula a través de receptores tipo *toll,* migran al ganglio linfático y presentan antígenos a linfocitos T *naive* con el fin de desencadenar la respuesta específica para el antígeno. Durante una respuesta secundaria o de memoria, los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas pueden presentar el antígeno para iniciar la respuesta.

antígeno, así como la presentación de los péptidos antigénicos de las moléculas CPH de clase II al linfocito TH2 CD4. El linfocito TH2 fabrica IL-4, IL-5, EL-6, IL-10 e IL-13, todas las cuales son capaces de reforzar la producción de IgG y, dependiendo de otros factores, de generar IgE o IgA. Asimismo, la respuesta TH2 favorece la diferenciación terminal de los linfocitos B para convertirse en células plasmáticas («fábricas» de anticuerpos). Los **linfocitos T reguladores $CD4^+CD25^+$** restringen las respuestas TH1 y TH2 y favorecen la transformación de algunas células específicas de antígenos en linfocitos T de memoria.

Los **anticuerpos** representan la primera barrera protectora frente a las bacterias extracelulares y la reinfección. Los anticuerpos desempeñan una destacada función al favorecer la activación del complemento, la opsonización de las bacterias para su fagocitosis, impedir la adherencia bacteriana y neutralizar (inactivación) exotoxinas (p. ej., tetanoespasmina, toxina botulínica) y otras proteínas citotóxicas de origen bacteriano (p. ej., enzimas degradadoras). La inmunización mediante exotoxinas inactivadas (toxoides) constituye el mecanismo principal de protección frente a los efectos potencialmente letales de las exotoxinas.

Los anticuerpos **IgM** aparecen ya en las primeras fases de la respuesta antibacteriana. La IgM unida a las bacterias activa la cascada clásica del complemento y favorece tanto la destrucción de las bacterias gramnegativas como la aparición de respuestas inflamatorias. El gran tamaño de IgM limita su capacidad de propagación hacia el interior de los tejidos. En fases posteriores de la respuesta inmunitaria, los linfocitos T facilitan la diferenciación de los linfocitos B y el cambio de clase de inmunoglobulinas para producir IgG. Los anticuerpos **IgG** son las inmunoglobulinas predominantes, en especial en los casos de nueva exposición. Con excepción de IgG4, los anticuerpos IgG se unen al complemento y favorecen la fagocitosis de las bacterias (a través de los receptores Fe de los macrófagos). La producción de **IgA** requiere la participación de las citocinas TH2 y TH3 (TGF-P). IgA es el principal anticuerpo secretor y es un elemento clave en la protección de las mucosas. La IgA secretora adquiere el componente secretor que favorece la interacción y paso de IgA a través de las células epiteliales de las mucosas. Asimismo, IgA neutraliza la unión de las bacterias y sus toxinas a la superficie de las células epiteliales.

Una respuesta primaria específica de antígeno frente a una infección bacteriana se prolonga durante un período mínimo comprendido entre 5 y 7 días. La migración de las CDs al ganglio linfático puede precisar de 1 a 3 días, y se sigue de la activación, expansión y maduración de la respuesta. Al enfrentarse de nuevo a una misma infección, los linfocitos T de memoria son capaces de responder con rapidez a la presentación de antígenos por las CD, los macrófagos o los linfocitos B,

y no exclusivamente al primer tipo celular; los linfocitos B de memoria responden a los antígenos y la respuesta secundaria se desarrolla en un plazo de 2 a 3 días.

INMUNOPATOGENIA BACTERIANA

La activación de las respuestas inflamatoria y de fase aguda pueden ocasionar la aparición de importantes lesiones tanto sistémicas como tisulares. A pesar de que 11-1, IL-6 y TNF-a facilitan la aparición de respuestas protectoras frente a una infección local, estas mismas respuestas pueden amenazar la vida de los pacientes cuando son activadas por una infección sistémica. La activación de los macrófagos hepáticos y espíemeos por una endotoxina puede favorecer la liberación de TNF-a en sangre, lo que se traduce en la aparición de muchos de los síntomas característicos de la **septicemia,** como la insuficiencia hemodinámica, el *shock* septicémico y la muerte (véase capítulo 19). Los anticuerpos producidos frente a antígenos bacterianos que comparten determinantes antigénicos con las proteínas humanas pueden también ocasionar destrucción tisular (p. ej., los anticuerpos producidos en la glomerulonefritis postestreptocócica y la fiebre reumática). La activación inespecífica de los linfocitos T CD4 por **superantígenos** (p. ej., la toxina de *S. aureus* en el síndrome del *shock* tóxico) favorece la producción de grandes cantidades de citocinas y finalmente ocasiona la muerte de los linfocitos T activados. Asimismo, la liberación rápida y masiva de citocinas puede provocar un *shock* y graves daños tisulares (p. ej., síndrome del *shock* tóxico) (véase capítulo 19).

EVASIÓN BACTERIANA DE LAS RESPUESTAS PROTECTORAS

Los mecanismos que utilizan las bacterias para evitar las respuestas protectoras del organismo anfitrión se ven en el capítulo 19 (factores de virulencia). Estos son los siguientes: 1) inhibición de la fagocitosis y la destrucción intracelular en el fagocito; 2) inactivación de la función del complemento; 3) degradación de IgA; 4) proliferación en el compartimento intracelular (elusión de los anticuerpos), y 5) modificación estructural de antígenos bacterianos. Algunos microorganismos (como las micobacterias y especies de géneros como *histeria* y *Brucella)* sobreviven y se multiplican en el interior de los macrófagos, utilizándolos como reservorio protector o sistema de transporte que facilita la diseminación de los microorganismos dentro del organismo anfitrión. No obstante, los macrófagos activados pueden destruir los patógenos intracelulares.

Respuestas antivíricas

DEFENSAS DEL ORGANISMO ANFITRIÓN FRENTE A LA INFECCIÓN VÍRICA

La respuesta inmunitaria es el medio más adecuado y, en la mayor parte de los casos, el único mecanismo del que dispone el organismo anfitrión para controlar una infección vírica (figura 14-7). Por desgracia, constituye también un mecanismo patógeno en un gran número de enfermedades víricas. En la inmunidad vírica son importantes las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares. A diferencia del objetivo perseguido en una infección bacteriana, en la infección vírica el objetivo final de la respuesta inmunitaria radica en la eliminación tanto del virus como de las células anfitrionas que lo contienen o en las que se replica. En las infecciones víricas el papel de los interferones, los linfocitos NK, las respuestas TH1 CD4 y linfocitos T CD8 citolíticos *(killer)* revisten una mayor importancia que en los procesos infecciosos de etiología bacteriana. En estos casos, la imposibilidad de eliminar una infección puede ocasionar una infección crónica o persistente o, incluso, la muerte del organismo anfitrión.

DEFENSAS INNATAS

La temperatura corporal, la fiebre, los interferones, otras citocinas, el sistema mononuclear fagocítico y los linfocitos NK ponen en marcha una rápida respuesta local frente a la infección vírica, además de activar la aparición de defensas inmunitarias específicas. Ocurre a menudo que las defensas inespecíficas son ya suficientes para controlar la infección vírica, con lo cual se impide la aparición de sintomatología.

La infección vírica puede inducir la liberación de citocinas (p. ej., TNF, IL-1) e inferieron en las células infectadas, las células dendríticas inmaduras y los macrófagos. El ácido ribonucleico (ARN) vírico (en especial, el ARN bicatenario), el ácido desoxirribonucleico (ADN) y algunas glucoproteínas víricas constituyen unos potentes activadores de los TLR, de modo que favorecen la liberación de las citadas citocinas. Estos factores proteicos solubles desencadenan la aparición de respuestas tanto locales como sistémicas. Dos de estos efectos sistémicos son la inducción de fiebre y la estimulación del sistema inmunitario.

La temperatura corporal y la fiebre pueden desestabilízar o limitar la replicación de algunos virus. Muchos virus (como el virus del herpes simple) presentan una estabilidad menor o son incapaces de replicarse (rinovirus) a una temperatura >3 7 °C.

Las células de los **sistemas dendrítico y fagocítico mononuclear** fagocitan los residuos celulares y víricos de las células infectadas por virus. Los macrófagos hepáticos (células de Kupffer) y espíemeos «filtran» rápidamente diversos virus presentes en la sangre. Asimismo, la unión de anticuerpos y complemento a partículas víricas facilita su captación por los macrófagos (opsonización). Las células dendríticas y los macrófagos también presentan el antígeno a los linfocitos T y liberan IL-1, IL-12 e IFN-a con el fin de ampliar la respuesta innata e iniciar la aparición de una respuesta inmunitaria específica de antígeno. Por otra parte, los macrófagos activados pueden diferenciar y destruir las células diana ya infectadas.

Los **linfocitos NK** son activados por el interferón y citocinas específicas para destruir de las células infectadas por virus. Una infección vírica puede reducir la expresión de los antígenos de

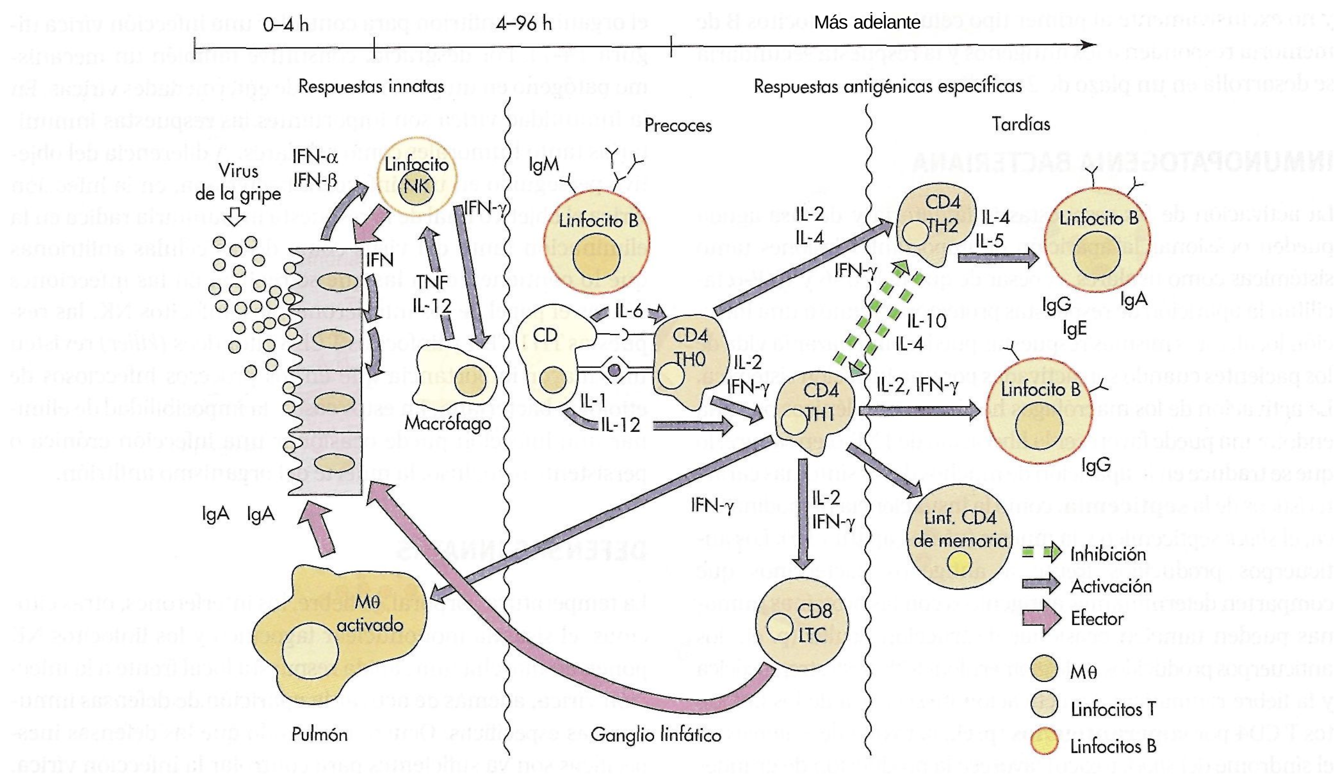


FIGURA 14-7. Respuestas antivíricas. La respuesta a un virus (p. ej., el virus de la gripe) se inicia con la producción de interferón y la acción de los linfocitos NK. La activación de la inmunidad antigénica específica es semejante a la observada en la respuesta antibacteriana, con la excepción de que en los virus los linfocitos T CD8 citotoxicos (LTC) ocasionan importantes respuestas antivíricas. En la parte superior de la figura se muestra la evolución temporal de los procesos. CPA, células presentadoras de antígenos; HLA, antígeno leucocitario humano; IFN, interferón; M9: macrófago; TNF, factor de necrosis tumoral.

CPH o modificar los hidratos de carbono de las proteínas de la superficie celular para crear «señales citolíticas» a estos linfocitos.

INTERFERÓN

Isaacs y Lindemann describieron por primera vez el **interferón** como un factor que «interfiere» en la replicación de numerosos virus. El interferón constituye la *primera* defensa activa que pone en marcha el organismo frente a una infección vírica, un «sistema de alerta precoz» tanto local como sistémico. *Además de activar una defensa antívíricapara inhibirla replicación del virus en la célula diana, los interferones activan la respuesta* inmunitaria \¡ favorecen el reconocimiento de la célula infectada por los *linfocitos* T. Aunque la producción de interferón supone un destacado mecanismo de defensa frente a la infección, también origina la aparición de síntomas sistémicos asociados a numerosas infecciones víricas, como el malestar general, las mialgias, los escalofríos y la fiebre (síntomas «gripales» inespecíficos).

El IFN está formado por una familia de proteínas que puede subdividirse de acuerdo con diversas características, como el tamaño, la estabilidad, la célula de origen y el modo de acción (tabla 14-3). **IFN-cx** e **IFN-0** comparten muchas propiedades, como la homología estructural y *el* modo de acción. Los linfocitos B, los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas inmaduras producen **IFN-cx,** mientras que los fibroblastos y oteas células generan IFN-¡5 como respuesta a una infección vírica y a otros estímulos. IFN-7 es un interferón de tipo 2, una citocina producida por los linfocitos NK y los linfocitos T activados en una fase más tardía de la infección. Si bien el IFN-y también provoca una inhibición de la replicación vírica, su estructura y su modo de acción son diferentes del resto de interferones. IFN-Y es conocido también como **factor de activación de macrófagos** y representa el componente que define la respuesta TH1.

El mejor inductor de la producción de IFN-a *e IFN-¡3 es* el **ARN bicatenario (ARNbc)** fabricado *como un producto intermedio de replicación de los virus de ARN o* bien por interacción de las moléculas del ARN mensajero (ARNm) sentido/antisentido (aradlo 1A-6"). Paramducir la producción, de Ynteríer611 basta con una molécula de ARN bicatenario. Asimismo, la interacción de algunos virus con envoltura (p. ej., el virus del herpes simple y el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) con células dendríticas inmaduras puede favorecer la producción de IFN-cx. En una célula infectada por un virus, la inhibición de la síntesis de proteínas puede disminuir la producción de una proteína represora del gen del interferón y permitir la expresión de este último. A continuación se enumeran los inductores no víricos del interferón:

1. Microorganismos intracelulares (p. ej., micobacterias, hongos, protozoos).

TABLA 14-3. Propiedades básicas de los interferones (IFN) humanos

Propiedades	IFN-a	IFN-p	IFN-y
Nombres previos	Leucocito-IFN Tipo I	Fibroblasto-IFN Tipo I	IFN inmune Tipo II
Genes	>20		
Peso molecular (Da)* Principales subtipos Clonado*	16.000-23.000 19.000	23.000 19.000	20.000-25.000 16.000
Glucosilación	No*	Sí	Sí
Estabilidad del pH_2	Estable*	Estable	Lábil
Inducción	Virus	Virus	Activación inmunitaria
Fuente principal	Epitelio, leucocitos	Fibroblasto	Linfocito
Intrones en el gen	No	No	Sí
Homología con el IFN-ct humano	100%	30%-50%	<10%

Tomado de White DO: *Antiviral chemotherapy, interferons and vaccines.* Basel, Switzerland, 1984, Karge; Samuel CE: 183:1-11, *Virology* 1991.
*Peso molecular de la forma monomérica. Los interferones forman a menudo polímeros.
* Forma no glucosilada, como la producida en las bacterias mediante la tecnología del ADN recombinante.
*La mayoría de los subtipos, aunque no todos.

2. Activadores de ciertos TLR o mitógenos (p. ej., endotoxinas, fltohemaglutinina).
3. Polinucleótidos bicatenarios (p. ej., poli I:C, poli dA:dT).
4. Polímeros polianiónicos sintéticos (p. ej., polisulfatos, polifosfatos, pirano).
5. Antibióticos (p. ej., kanamicina, cicloheximida).
6. Compuestos sintéticos de bajo peso molecular (p. ej., tilorona, colorantes de acridina).

IFN-a e IFN-p pueden ser ya inducidos y liberados durante las primeras horas de una infección (figura 14-8). El interferón se une a receptores específicos presentes en las células adyacentes e induce la producción de proteínas antivíricas (el llamado **«estado antiviral»).** Sin embargo, estas proteínas antivíricas no se activan hasta que se unen a un ARN bicatenario. Los principales efectos antivíricos del interferón son producidos por dos enzimas, 2'-5'-oligoadenilato-sintetasa (una polimerasa poco habitual) y una proteína cinasa R (PKR) (figura 14-9). La infección vírica de la célula y la producción de ARN bicatenario conllevan la activación de estas enzimas y desencadenan la aparición de una cascada de procesos bioquímicos que conducen a 1) la inhibición de la síntesis de proteínas por fosforilación de un importante factor ribosómico de iniciación (factor eucariótico de iniciación [eIF-2cx]) por parte de la enzima PKR, y 2) la degradación de ARN mensajero (preferentemente ARNm vírico) por la ribonucleasa L activada por 2'5'oligoadenosina. En esencia, este proceso provoca una «huelga» de la fábrica celular de síntesis de proteínas que impide la replicación del virus. Se debe destacar que el interferón induce la aparición de un estado antivírico, pero no comporta una inhibición directa de la replicación del virus. Dicho estado antivírico persiste durante un período comprendido entre 2 y 3 días, un plazo suficiente para que la célula degrade y pueda eliminar el virus sin llegar a destruirse.

Los interferones estimulan la inmunidad celular mediante la activación de células efectoras y aumento del reconocimiento de la célula diana infectada por el virus. Asimismo, los interferones estimulan a las células pre-NK para que se conviertan en linfocitos NK y de este modo *activen la aparición de defensas naturales locales precoces frente a la infección.* La activación de los macrófagos por el IFN-Y favorece la producción de otras moléculas de interferón, la secreción de otros modificadores de la respuesta biológica, la fagocitosis, la captación de otras células y la aparición de respuestas inflamatorias. El IFN-y incrementa la expresión de los antígenos CPH de clase II en los macrófagos, de modo que favorece la presentación del antígeno a los linfocitos T. Por otro lado, el IFN-a y el IFN-P aumentan la expresión de los antígenos CPH de clase I y refuerzan la capacidad de la célula para presentar el antígeno y conseguir que sea una me-

CUADRO14-6. Interferones

Inducción:
ARN bicatenario (ARNbc) (p. ej., virus de ARN de tamaño intermedio)
Inhibición vírica de la síntesis de proteínas celulares
Interacción de virus dotado de envoltura con una célula dendrítica inmadura

Mecanismo de acción:
Liberación de interferón por célula infectada inicialmente
El interferón se fija a un receptor específico localizado en la superficie de otra célula
El interferón induce la aparición del llamado «estado antiviral»:
Síntesis de proteína cinasa R (PKR), 2'-5'-oligoadenilato-sintetasa y ribonucleasa L
La infección de la célula por el virus activa estas enzimas
Se degrada ARN mensajero (ARNm) y se inhibe la síntesis proteica con el fin de evitar la replicación vírica
Degradación de ARNm (2'-5'-oligoadenilato y sintetasa ARNasa L)
Inhibición del ensamblaje del ribosoma (PKR)
Comienzo de las respuestas antivíricas innata e inmunitaria

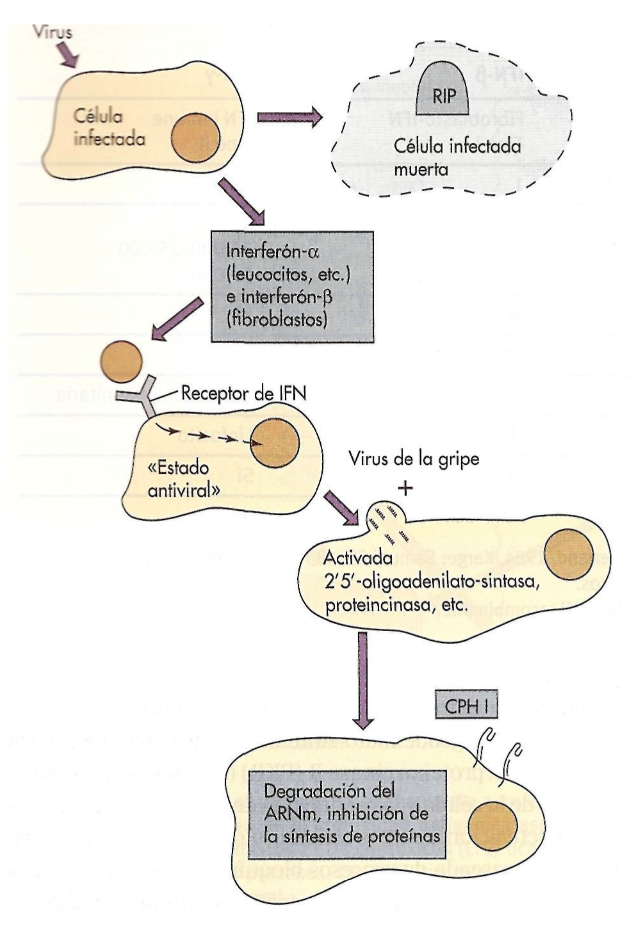


FIGURA 14-8. Inducción del estado antivfrico por el ¡nterferón-a o el interferón-p. Aunque el interferón es producido como respuesta a una infección vírica, inicialmente no modifica a la célula infectada. El interferón se fija a un receptor de superficie de otras células e induce la producción de enzimas antivíricas («estado antivfrico»). La infección y la producción de ARN bicatenario estimula la actividad antivírica. CPH I, antígeno tipo 1 del complejo principal de histocompatibilidad.

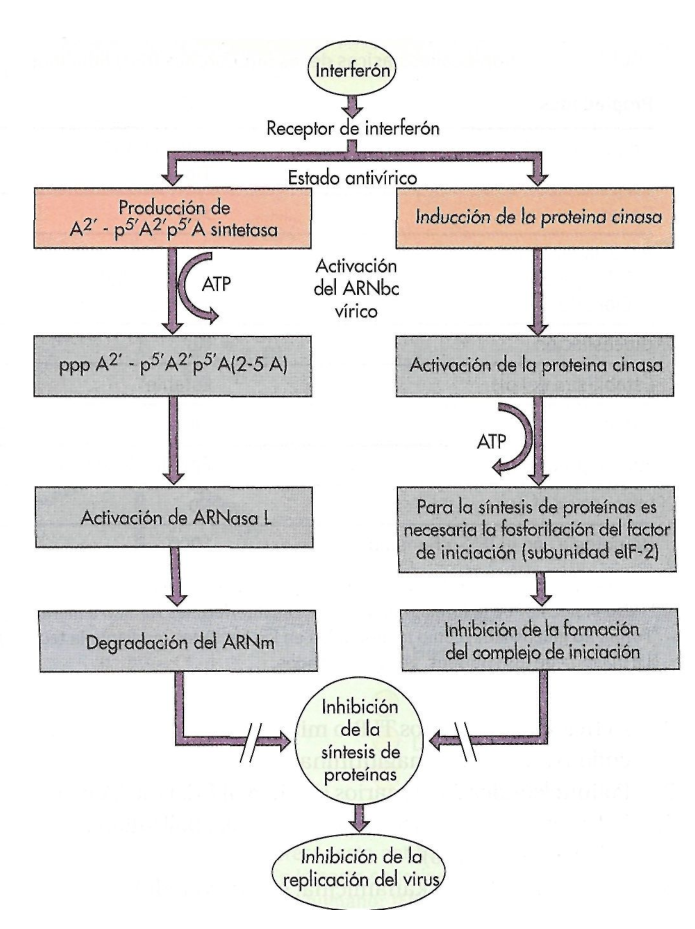


FIGURA 14-9. Las dos principales rutas de inhibición de la síntesis de proteínas víricas por el interferón. Un mecanismo implica la inducción de una polimerasa poco frecuente (2'5'-oligoadenilato-sintetasa [2-5AJ que es activada por el ARN bicatenario (ARNbc). A su vez, la enzima activada sintetiza una cadena de adenina poco frecuente mediante un enlace 2',5'-fosfodiéster. El oligómero activa una ARNasa L que degrada ARN mensajero (ARNm). El otro mecanismo implica la inducción de una proteína cinasa R (PKR), la cual inactiva el factor de iniciación eucariótico (elF-2a) mediante la fosforilación de las subunidades con el objeto de impedir el comienzo de la síntesis de proteínas. ATP, trifosfato de adenosina.

jor diana para los linfocitos T citotóxicos (LTC). No obstante, el IFN-|3 inhibe la función de las células dendríticas.

El interferón también ejerce unos amplios efectos reguladores sobre el crecimiento celular, la síntesis de proteínas y la respuesta inmunitaria. Asimismo, y a dosis apropiadas, los tres tipos de interferón inhiben la proliferación celular.

En la actualidad se está utilizando el interferón obtenido por ingeniería genética de recombinación como tratamiento antivírico de algunas infecciones por virus (p. ej., los virus del papiloma humano y de la hepatitis C). Para que el tratamiento sea efectivo, se debe(n) utilizar el subtipo (o subtipos) adecuado de interferón y debe administrarse en una fase temprana y a una concentración adecuada. La administración de IFN-|3 como tratamiento de la esclerosis múltiple se basa en la prevención de la presentación de la proteína básica de la mielina por las células dendríticas. Igualmente, los interferones se han empleado en estudios clínicos realizados en el tratamiento de algunas neoplasias malignas. El tratamiento con interferón presenta efectos secundarios de tipo gripal, como escalofríos, fiebre y fatiga.

Inmunidad específica de antígenos

La inmunidad humoral y la inmunidad celular desempeñan funciones distintas en la resolución de las infecciones víricas (eliminación del virus del organismo). Mientras la inmunidad humoral (anticuerpos) actúa principalmente sobre viriones extracelulares, la inmunidad celular (linfocitos T) se dirige a la célula productora de virus (véase figura 14-6).

INMUNIDAD HUMORAL

Prácticamente todas las proteínas víricas son reconocidas por el organismo anfitrión como «exógenas» y, por tanto, son inmunogénicas (capaces de suscitar la aparición de una respuesta de anticuerpos). Sin embargo, no todos los inmunógenos ocasionan el desarrollo de inmunidad protectora.

Los anticuerpos inhiben la progresión de la enfermedad mediante la **neutralización y opsonización** de los virus no fij ados

CUADRO 14-7. Resumen de las respuestas antivirales

Interferón:
El interferón es inducido por ARN bicatenario, por la inhibición de la síntesis de proteínas celulares o por virus dotados de envoltura
El interferón ocasiona la aparición de un «estado antiviral» en las células adyacentes
El interferón bloquea la replicación vírica local
El interferón ocasiona la aparición de respuestas antivirales sistémicas

linfocitos NK:
Los linfocitos NK son activados por el ¡nterferón-a (IFN-cc) y la IL-12 y por los macrófagos activados (interferón-y)
Los linfocitos NK se dirigen y destruyen a las células infectadas por virus (especialmente los virus dotados de envoltura)

Macrófagos y células dendríticas:
Los macrófagos filtran las partículas víricas de la sangre
Los macrófagos inactivan las partículas víricas opsonizadas
Las células dendríticas inmaduras (CDi) producen IFN-a y otras citocinas
Las CD desencadenan la respuesta de linfocitos T CD4 y CD8

Linfocitos T:
Los linfocitos T son esenciales para el control de las Infecciones por virus con envoltura y por virus no citolíticos.
Los linfocitos T reconocen los péptidos víricos presentados por el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) en las superficies celulares
Los péptidos víricos antigénicos (epítopos lineales) pueden proceder de cualquier proteína vfrica (p. ej., glucoproteínas, nucleoproteínas)
Las respuestas CD4 TH1 son más importantes que las respuestas CD4 TH2
Los linfocitos T CD8 citotóxicos responden a complejos situados sobre la superficie celular y formados por un péptido vírico y una proteína de CPH de clase I
Las respuestas CD4 TH2 son importantes para la maduración de las respuestas de anticuerpos
Las respuestas CD4 TH2 pueden resultar nocivas si limitan precozmente la respuesta inflamatoria TH1 y la respuesta citolítica

Anticuerpos:
Los anticuerpos neutralizan los virus extracelulares:
Bloquean las proteínas de fijación del virus (glucoproteínas, proteínas de la cápside)
Desestabilizan la estructura del virus
Opsonizan a los virus para que estos puedan ser fagocitados
Favorecen la destrucción de las células diana mediante la cascada del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
Solucionan las infecciones víricas de tipo lítico
Bloquean la propagación de la viremia al tejido diana
El hallazgo de ¡nmunoglobulina M (IgM) constituye un indicador de infección reciente o actual
IgG tiene una acción antiviral más efectiva que IgM
IgA secretora es importante en la protección de las mucosas

a células. *Las respuestas protectoras de anticuerpos son las dirigidas frente a las proteínas de virus desnudos y las glucoproteínas de los virus con envoltura que interaccionan con los receptores de la superficie celular (proteínas de unión del virus).* Estos anticuerpos pueden neutralizar al virus evitando la interacción vírica con las células diana o bien desestabilizando al virus (e iniciando de esta manera su degradación). La unión de los anticuerpos al virus también provoca su opsonización y favorece su captación y eliminación por parte de los macrófagos. Asimismo, el reconocimiento de las células infectadas por los anticuerpos puede también favorecer la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos (CCDA) propia de los linfocitos NK. Los anticuerpos producidos frente a otros antígenos víricos pueden resultar útiles para el análisis serológico de la infección vírica (cuadro 14-7).

La principal función antivírica de los anticuerpos es *prevenir la diseminación del virus extracelular a otras células.* Los anticuerpos son especialmente significativos para limitar la diseminación del virus por **viremia,** *lo que evita que alcance el tejido diana para provocar enfermedad. Los anticuerpos constituyen el medio más efectivo para la resolución de las infecciones citolíticas.* La resolución tiene lugar debido a la destrucción de la «fábrica celular» por parte del virus y la eliminación del virus extracelular por parte de los anticuerpos. Los anticuerpos son la defensa primaria que aparece tras la administración de una vacuna.

INMUNIDAD CELULAR MEDIADA POR LOS LINFOCITOS T

La inmunidad celular mediada por los linfocitos T favorece la aparición de anticuerpos y respuestas inflamatorias (linfocitos T CD4 cooperadores *[helper])* y provoca la destrucción de las células infectadas (linfocitos T citotóxicos [CD4 y CD8]) (véase cuadro 14-7). Por regla general, la respuesta **CD4 TH1** es más importante que las respuestas TH2 en el control de una infección vírica (especialmente en el caso de los virus no citolíticos y con envoltura). Los **LTC** inducen la apoptosis a través de la interacción de su ligando Fas con la proteína Fas de la célula diana. Por otra parte, los linfocitos T citolíticos **CD8** son capaces de destruir células tras la unión de su receptor de linfocitos T a un péptido vírico presentado por una proteína CPH de clase I. Los péptidos expresados en los antígenos CPH de clase I son obtenidos a partir de las proteínas víricas sintetizadas en el interior de la célula infectada (ruta endógena), entre las que se encuentran *péptidos procedentes de proteínas víricas que pueden no haber provocado la formación de anticuerpos protectores* (p. ej., proteínas intracelulares o internas de viriones, proteínas nucleares, proteínas procesadas o «plegadas» de manera inadecuada [«basura celular»], además de glucoproteínas). Por ejemplo, la matriz y las nucleoproteínas del virus de la gripe y la proteína ICP4 (nuclear) del virus del herpes simple constituyen dianas para la lisis producida por los linfocitos T citotóxicos, pero no suscitan la aparición de anticuerpos protectores. La perforina, una molécula formadora de poros en la membrana semejante al complemento, se libera al espacio comprendido entre el LTC y la célula diana e induce la apoptosis de esta última.

Es probable que la respuesta de LTC CD8 apareciese inicialmente como un mecanismo de defensa frente a la infección vírica. La inmunidad celular reviste una gran importancia en la resolución de las infecciones por virus formadores de sincitios (p. ej., virus del sarampión, virus del herpes simple y virus de la

varicela-zóster), los cuales se pueden propagar de una célula a otra sin exponerse a anticuerpos, y por virus no citolíticos (p. ej., virus de la hepatitis A y virus del sarampión), así como para el control de los virus latentes (virus del herpes y papilomavirus). *Los linfocitos* I *citotóxicos destruyen las células infectadas, por lo que impiden la formación de nuevos virus.*

Respuesta inmunitaria a la exposición a un virus

EXPOSICIÓN PRIMARIA AL VIRUS

Las respuestas innatas del organismo anfitrión son las que aparecen más precozmente después de la exposición a un virus y con frecuencia son suficientes para limitar su propagación (véase figura 14-6). El **interferón** producido como respuesta a la mayor parte de infecciones víricas inicia la protección de las células adyacentes, refuerza la presentación del antígeno (aumentando la expresión de los antígenos CPH) y pone en marcha la eliminación de las células infectadas (a través de la activación de los linfocitos NK y la aparición de respuestas antigénicas específicas). Los virus y los componentes víricos liberados por las células infectadas son fagocitados por las **células dendríticas inmaduras,** las cuales producen citocinas y a continuación se desplazan hasta los ganglios linfáticos. Los macrófagos hepáticos y espíemeos son especialmente importantes para conseguir la eliminación del virus de la circulación sanguínea (actúan a modo de filtro). Estas células fagocíticas degradan y procesan los antígenos víricos. Se presentan fragmentos peptídicos adecuados unidos a antígenos CPH de clase II a los linfocitos T CD4. Las células dendríticas procesan antígenos víricos fagocitados y los presentan en moléculas CPH de clase I a los linfocitos T CD8. Asimismo, las CPA liberan IL-1, IL-6 y TNF para inducir la aparición de fiebre y, junto a IL-12, favorecen la activación de los linfocitos T cooperadores *(helper)* y una respuesta productora de citocinas específicas.

Las respuestas antivíricas específicas de antígeno son semejantes a las respuestas antibacterianas específicas, con la excepción que los linfocitos T CD8 desempeñan un papel más crucial en aquellas. La **IgM** se produce en unos 3 días tras la infección. Su producción indica la presencia de una infección primaria. **IgG** e **IgA** aparecen 2-3 días luego de IgM. La IgA secretora se produce como respuesta a una exposición vírica a través de aberturas naturales del organismo (p. ej., ojos, boca, aparatos respiratorio y digestivo). Los linfocitos T **CD8** aparecen casi en la misma fase que la IgG sérica. Durante una infección, el número de linfocitos T CD8 específicos de antígeno puede aumentar hasta 50.000-100.000 veces. Los linfocitos T CD8 específicos de antígeno se desplazan al foco de infección y destruyen las células infectadas por el virus. El reconocimiento y la unión a CPH de clase I de las células diana que expresan el péptido vírico CPH de clase I favorece la destrucción por apoptosis de las células diana a través de la liberación de perforina y grancimas (para fragmentar la membrana celular) o mediante la unión del ligando Fas a la proteína Fas de la célula diana. La resolución de la infección ocurre en una fase posterior en la que se dispone de la suficiente cantidad de anticuerpo para neutralizar a toda la progenie vírica o bien cuando la inmunidad celular ha conseguido llegar a las células infectadas y eliminarlas. En la resolución de la mayor parte de las infecciones por virus con envoltura y no citolíticos, la destrucción de la «fábrica de virus» exige la participación de respuestas mediadas por linfocitos TH1 (además de anticuerpos).

Las infecciones víricas del cerebro y el ojo pueden ocasionar lesiones graves ya que estos tejidos son incapaces de reparar el daño tisular y constituyen unas **zonas privilegiadas inmunitarias.** Las respuestas de linfocitos T se suprimen con el fin de evitar la importante destrucción tisular que acompaña a la inflamación. Estas localizaciones dependen del control innato, citocínico y humoral de la infección. Cuando la resolución del proceso infeccioso requiere la participación de respuestas celulares suele aparecer daño tisular permanente.

Las respuestas inmunitarias celulares y de IgG no aparecen hasta 6 a 8 días después de la exposición al virus. En un gran número de infecciones víricas, estas respuestas actúan cuando las respuestas innatas han logrado controlar la replicación vírica. No obstante, este período posibilita la expansión de la infección, la diseminación en el organismo, la infección del tejido diana y la producción de enfermedad (p. ej., cerebro: encefalitis; hígado:hepatitis) en el caso de otros procesos víricos. La respuesta a la infección en expansión puede precisar de una respuesta celular de mayor magnitud e intensidad, la cual suele implicar la inmunopatogenia y el daño tisular que originan diversos síntomas patológicos.

EXPOSICIÓN SECUNDARIA AL VIRUS

En cualquier guerra resulta más sencillo eliminar al enemigo cuando se conocen su origen y su identidad y se puede impedir que se establezca de forma permanente. De manera semejante, la existencia en el organismo de inmunidad producida por una infección o una vacunación previas, posibilita movilización inmediata y específica de las defensas para evitar la aparición de síntomas de enfermedad, facilitar una eliminación también rápida del virus e inhibir la propagación virémica desde el foco de infección primario hasta el tejido diana con el fin de prevenir la enfermedad. Como resultado de todo ello, la mayor parte de exposiciones secundarias a un virus son asintomáticas. En estos casos, el organismo anfitrión posee anticuerpos, así como células de memoria B y linfocitos T, para producir una respuesta de memoria (refuerzo) más rápida y amplia frente al virus. Aunque también se produce rápidamente IgA secretora para configurar una defensa significativa frente a la infección a través de las aberturas naturales del organismo, se trata de un mecanismo de defensa meramente transitorio.

La respuesta inmunitaria frente a una infección vírica viene determinada por factores propios del organismo anfitrión,

TABLA 14-4. Ejemplos de mecanismos que emplean los virus para escapar de las respuestas inmunitarias

Mecanismo	Ejemplos de virus	Acción
Respuesta humoral		
Ocultación de los anticuerpos	Herpesvirus, retrovirus	Infección latente
	Virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, paramixovirus, virus de la inmunodeficiencia humana	Infección célula-célula (formación de sincitios)
Variación antigénica	Lentivirus (virus de la inmunodeficiencia humana)	Variación genética tras la infección
	Virus de la gripe	Variaciones genéticas anuales
Secreción de antfgenos bloqueadores	Virus de la hepatitis B	Antígeno de superficie de la hepatitis B
«Degradación» del complemento	Virus herpes simple	Glucoproteína C, que se fija a C3 y favorece su «degradación»
Interferón		
Producción de bloqueo	Virus de la hepatitis B	Inhibición de la transcripción de IFN
	Virus de Epstein-Barr	Un análogo de IL-10 (BCRF-1) inhibe la producción de IFN-Y
Acción inhibidora	Adenovirus	Inhibe la hiperregulación del ARN VA1 de expresión del CPH, bloquea la activación del ARN bicatenario (en la proteína cinasa inducida por el interferón)
	Virus del herpes simple	Inactiva PKR y activa una fosfatasa (PP1) con el fin de invertir la inactivación del factor de inicio de la síntesis proteica
Función celular inmunológica		
Alteración funcional de células dendríticas	Sarampión, hepatitis C	Inducción de IFN-p, el cual inhibe la función de las CD
Alteración de la función de los linfocitos	Virus del herpes simple	Prevención de la destrucción de linfocitos T CD8
	Virus de la inmunodeficiencia humana	Destrucción de los linfocitos T CD4 y alteración de los macrófagos
	Virus del sarampión	Supresión de los linfocitos NK, linfocitos T y linfocitos B
Factores ¡nmunosupresores	Virus de Epstein-Barr	Supresión por BCRF, BCRF-1 (similar a IL-10) de las respuestas de los linfocitos T cooperadores CD4TH1
Disminución de la presentación del antígeno		
Disminución de la expresión del CPH de clase I	Adenovirus 12	Inhibición de la transcripción de CPH de clase 1 La proteína de 19-kDa (gen E3) fija la cadena pesada del CPH de clase I, bloqueando el proceso de translocación a la superficie
	Citomegalovirus	Una proteína H301 bloquea la expresión en la superficie de la pYmicroglobulina y de las moléculas CPH de clase I
	Virus del herpes simple	ICP47 bloquea elTAP, impidiendo así que el péptido se una a las moléculas CPH de clase I
Inhibición de la inflamación		
	Poxvirus, adenovirus	Inhibición de la acción de la IL-1 o del factor de necrosis tumoral (TNF)

CPHI, antígeno tipo 1 del complejo principal de histocompatibilidad; IFN, interferón; IL, interleucina; NK, citolíticos naturales; PMN, leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos); TAP, transportador asociado a la producción de antígeno.

víricos y de otro tipo. Los factores del organismo anfitrión son el genoma, el estado inmunitario, la edad y el estado de salud general. Los factores propios del virus son la cepa, la dosis infecciosa y la ruta de entrada. El tiempo necesario para iniciar la protección inmunitaria, el grado de respuesta, el nivel de control de la infección y el potencial inmunopatogénico (véase capítulo 49) de la infección son factores que difieren según sea infección primaria o una nueva exposición.

MECANISMOS VÍRICOS PARA EVITAR LA RESPUESTA INMUNITARIA

Un factor importante de la virulencia de un virus es su capacidad de evitar la resolución inmunitaria de la infección. Los virus pueden hacerlo eludiendo la detección, evitando la activación o bien inhibiendo la aparición de la respuesta inmunitaria. En la tabla 14-4 se presentan algunos ejemplos especí-

fieos. Ciertos virus son incluso capaces de codificar proteínas especiales que suprimen la respuesta inmunitaria.

Inmunopatogenia vírica

Los síntomas de un gran número de enfermedades víricas aparecen como consecuencia de la acción citocínica o de una respuesta inmunitaria excesiva. Los síntomas seudogripales provocados por el virus de la gripe y cualquier virus que origine una viremia (p. ej., arbovirus) se deben a la acción del interferón y otras respuestas citocínicas inducidas por el agente vírico. Las interacciones de los anticuerpos con las grandes concentraciones de antígenos víricos presentes en sangre, como sucede en la infección por el virus de la hepatitis B, puede causar algunas enfermedades inmunitarias complejas. El exantema del sarampión, el amplio daño tisular cerebral asociado a la encefalitis por el virus del herpes simple («itis» significa inflamación) y el daño tisular y los síntomas asociados a la hepatitis son provocados por las respuestas inmunitarias celulares. Las respuestas más agresivas mediadas por linfocitos NK y linfocitos T del adulto comportan una reagudización de algunas enfermedades de carácter benigno en el niño, como las provocadas por la infección por el virus de la varicela-zóster, la mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr y la infección por el virus de la hepatitis B. Sin embargo, la ausencia de estas respuestas en el niño lo hace más vulnerable a la infección crónica por el virus de la hepatitis B, ya que la respuesta es insuficiente para destruir las células infectadas y eliminar la infección.

Respuestas inmunitarias específicas frente a la infección por hongos

Las respuestas protectoras primarias a las micosis están facilitadas por **reacciones inflamatorias mediadas por los linfocitos TH1.** Los pacientes con una deficiencia a nivel de estas respuestas (p. ej., aquellos con SIDA) son más susceptibles a las infecciones por hongos. Asimismo, en la destrucción de los hongos tienen mucha importancia los **macrófagos activados por IFN-y.** La producción de proteínas catiónicas por los neutrófilos reviste importancia frente a algunas micosis (p. ej., mucormicosis); asimismo, el óxido nítrico desempeña una función destacada en las infecciones por *Cryptococcus* y otros hongos. Los anticuerpos (p. ej., una opsonina) pueden favorecer la eliminación de los hongos.

Respuestas inmunitarias específicas frente a los parásitos

Es difícil hacer generalizaciones acerca de los mecanismos de la inmunidad antiparasitaria puesto que existen numerosos parásitos que pueden adoptar formas diferentes y residir en distintas localizaciones durante su ciclo vital (tabla 14-5). En *las infecciones intracelulares tienen importancia la estimulación de las respu tas de los linfocitos T CD4 TH1, los linfocitos T CD8 y los macróf mientras que en las infecciones por parásitos extracelulares (en s y tejidos) destacan las respuestas de los anticuerpos de los linfoci TH2.* La **IgE,** los **eosinófilos** y los mastocitos juegan un papel señalado en la eliminación de las infecciones por helmintos

TABLA 14-5. Ejemplos de respuestas inmunitarias parasitarias

Parásito	Habitat	**Principal mecanismo efector del anfitrión***	**Método de elusión**
Trypanosoma brucei	Circulación sanguínea	Anticuerpos + complemento	Variación antigénica
Plasmodium spp.	Hepatocito, hematíe	Anticuerpos, citocinas (TH1)	Intracelular, variación antigénica
Toxoplasma gondii	Macrófago	Metabolitos del 0_2, NO, enzimas lisosómicas (TH1)	Inhibición de la fusión con los lisosomas
Trypanosoma cruzi	Numerosas células	Metabolitos del 0_2¡ NO, enzimas lisosómicas (TH1)	Escape hacia el citoplasma, que evita la digestión en el lisosoma
Leishmania spp.	Macrófago	Metabolitos del 0_2, NO, enzimas lisosómicas (TH1)	Trastorno del «estallido» de tipo oxidativo y del sistema de eliminación de residuos; evitación de la digestión
Trichinella spiralis	Intestino, sangre, músculo	Células mieloides, anticuerpos + complemento (TH2)	Enquistamiento en músculo
Schistosoma mansoni	Piel, sangre, pulmón, vena porta	Células mieloides, anticuerpos + complemento (TH2)	Adquisición de antígenos del anfitrión, bloqueo por anticuerpos; antígenos solubles e ¡nmunocomplejos; antioxidantes
Wuchereria bancrofti	Sistema linfático	Células mieloides, anticuerpos + complemento (TH2)	Gruesa cutícula extracelular; antioxidantes
Helmintos	Intestino	IgE	Cutícula extracelular

Tomado de Roitt et al: *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996, Mosby.

* Los anticuerpos tienen más importancia para los patógenos extracelulares. En el caso de los patógenos intracelulares, el componente más relevante es la inmunidad celular (respuesta TH1).

(cestodos y nematodos). Asimismo, la eficacia del control de la infección puede depender del tipo de respuesta que aparece en el organismo anfitrión. La aparición de una respuesta TH2 frente a la infección por *Leishmania* comporta la inhibición de las respuestas inflamatorias protectoras y un desenlace desfavorable. Esta observación ha permitido determinar que las respuestas TH1 y TH2 constituyen dos mecanismos independientes y antagonistas. Los parásitos han desarrollado unos sofisticados mecanismos para evitar su eliminación por el sistema inmunitario, por lo que con frecuencia provocan infecciones crónicas.

Los parásitos extracelulares (p. ej., *Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii* y género *Leishmania)* son fagocitados por los **macrófagos.** Los **anticuerpos** pueden favorecer la captación (opsonización) de los parásitos. La destrucción de los parásitos tiene lugar con posterioridad a la activación del macrófago por el IFN-y (producido por los linfocitos NK, *yb* T o los linfocitos TH1 CD4) o el TNF-cx (producido por otros macrófagos) y la inducción de **mecanismos de destrucción dependientes de oxígeno** (peróxido, superóxido, óxido nítrico). Los parásitos pueden replicarse dentro del macrófago y evitar su posterior detección por el sistema inmunitario, excepto cuando existe activación del macrófago por las respuestas TH1.

La producción de IFN-Y P°r l°s linfocitos TH1 y la activación de los macrófagos también resultan esenciales para la protección frente a los protozoos intracelulares y la aparición de **granulomas** alrededor de los helmintos y huevos de *Schistosoma mansoni* en el hígado. En estos casos, aunque el granuloma, formado por capas de células inflamatorias, protege al hígado de las toxinas producidas por los huevos, también puede provocar la aparición de fibrosis, la cual altera la irrigación sanguínea venosa al hígado y provoca hipertensión y cirrosis.

Los **neutrófllos** fagocitan y destruyen los parásitos extracelulares a través de mecanismos tanto dependientes como independientes del oxígeno. Los **eosinófilos** se localizan cerca de los parásitos, se unen a moléculas de IgG o IgE presentes en la superficie de sus larvas o de los helmintos (p. ej., helmintos, *S, mansoni, Trichinella spiralis),* se desgranulan al fusionar sus granulos intracelulares con la membrana plasmática y liberan la **proteína básica principal** en el seno del espacio intercelular, la cual es tóxica para el parásito.

En las infecciones por helmintos, las citocinas producidas por los linfocitos TH2 CD4 desempeñan un destacado papel en la estimulación de la producción de IgE y la activación de los mastocitos (figura 14-10). Las IgE unidas a los receptores Fe de los mastocitos dirigen a estas células frente a los antígenos del parásito causante de la infección. En la luz intestinal, la unión del antígeno y el entrecruzamiento de IgE sobre la superficie del mastocito estimula la liberación de histamina y de sustancias tóxicas frente al parásito y facilita la secreción de mucosidad que recubre al helminto y favorece su eliminación.

Los anticuerpos IgG también llevan a cabo una importante función en la inmunidad antiparasitaria, puesto que actúan como opsoninas y activan el complemento en la superficie del parásito.

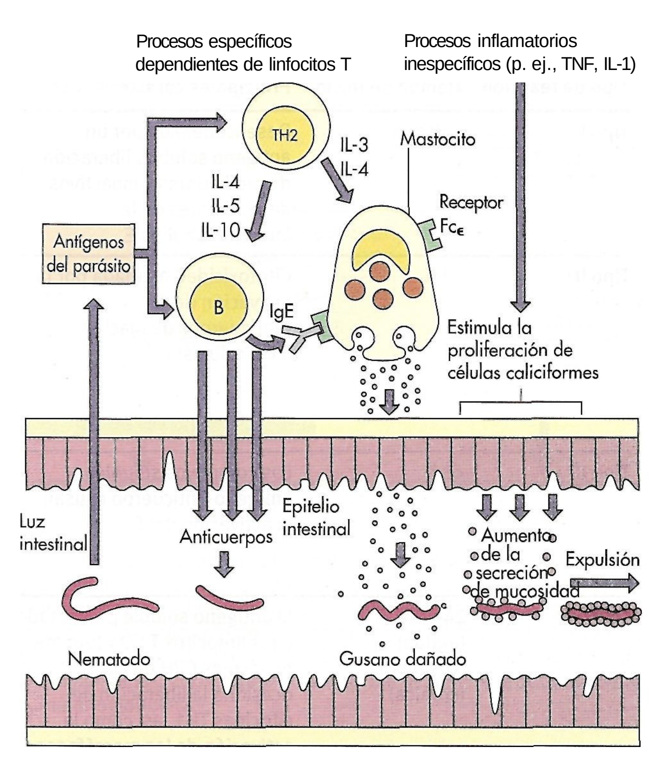


FIGURA 14-10. Eliminación de nematodos en el intestino. Las respuestas TH2 son importantes para estimular la producción de anticuerpos. Los anticuerpos pueden dañar al helminto. La inmunoglobulina E (IgE) se asocia a los mastocitos, la liberación de histamina y sustancias tóxicas. El aumento de la secreción de mucosidad (sec. muc.) favorece también la expulsión del helminto. IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral. (Tomado de Roitt et al: *Immunology,* ed 4, St touis, 1996, Mosby.)

MECANISMOS PARASITARIOS DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Los parásitos animales han desarrollado notables mecanismos para establecer infecciones crónicas en el anfitrión vertebrado (véase tabla 14-5). Entre estos mecanismos destacan la proliferación intracelular, la inactivación de la destrucción fagocítica, la liberación de un antígeno inhibidor (p. ej., *Trypanosoma brucei, Plasmodium falciparum)* y el desarrollo de quistes para limitar el acceso de la respuesta inmunitaria (p. ej., protozoos: *Entamoeba histolytica;* helmintos: *T. spiralis).* Los tripanosomas africanos pueden modificar los genes de su antígeno de superficie (glucoproteína variable de superficie) y, en consecuencia, su composición antigénica. Asimismo, los esquistosomas son capaces de recubrirse con antígenos del organismo anfitrión, como las moléculas CPH.

Otras respuestas inmunitarias

Las **respuestas antitumorales** y el **rechazo de los trasplantes tisulares** están mediados principalmente por los linfocitos T. Los linfocitos T CD8 citolíticos reconocen y destruyen los tumores medíante la expresión de péptidos procedentes de proteínas embriológicas, proteínas mutadas u otras

TABLA 14-6. Reacciones de hipersensibilidad

Tipo de reacción	Tiempo de inicio	Principales características	Efectos beneficiosos	Efectos patológicos
Tipo I	<30 min	Desencadenada por un antígeno soluble, liberación de mediadores vasoactivos dependientes de la ¡nmunoglobulina E	Respuestas antiparasitarias y neutralización de toxinas	Alergias localizadas (p. ej., fiebre del heno, asma) Anafilaxis slstémica
Tipo II	<8h	Citotoxicidad mediada por la activación del C (anticuerpos de fijación a las células)	Lisis directa y fagocitosis de las bacterias extracelulares y de otros microorganismos susceptibles	Destrucción de hematíes (p. ej., reacciones postransfusionales, enfermedad Rh) Daño tisular específico de órganos en algunas enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Goodpasture)
Tipo III	<8h	Los complejos solubles antígeno-antlcuerpo causan la activación del C	Reacción inflamatoria aguda en el foco de infección por microorganismos extracelulares y posterior eliminación de los mismos	Reacción de Arthus (localizada) Enfermedad del suero y reacciones a fármacos (generalizada) Enfermedades sistémicas autoinmunitarias
Tipo IV	24-72 h (aguda) >1 semana (crónica)	El antígeno soluble presentado a los linfocitos T CD4 (por las moléculas CPH de clase II) ocasiona la liberación de atocinas TH1, así como la activación de los macrófagos y los linfocitos T citotóxicos	Protección frente a la infección por hongos, bacterias intracelulares y virus	Aguda: dermatitis de contacto, prueba cutánea de la tuberculosis Crónica: formación de granulomas, rechazo de injertos

proteínas de las moléculas CPH de clase I (ruta endógena de presentación del péptido). Estas proteínas puede ser expresadas de manera inadecuada por la célula tumoral, en cuyo caso es posible que la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión no las tolere. En condiciones *in vitro,* el tratamiento con IL-2 produce células activadas por linfocinas (LAK) y linfocitos NK dirigidos frente a las células tumorales, mientras que los macrófagos activados por IPN-y («macrófagos airados») son capaces de distinguir y destruir las células tumorales.

El rechazo de los **aloinjertos** utilizados en los trasplantes tisulares se debe al reconocimiento de péptidos exógenos expresados en antígenos CPH de clase I exógenos. Junto al rechazo del tejido trasplantado por parte del organismo anfitrión, las células del donante de una transfusión sanguínea o de trasplante de tejidos pueden reaccionar frente al nuevo organismo anfitrión en forma de la denominada **reacción de rechazo inverso.** La llamada **reacción linfocítica mixta** es una prueba *in vitro* de la proliferación y la activación de linfocitos T y es semejante a la respuesta de la reacción de rechazo inverso. Por regla general, la activación se mide a través de la síntesis de ADN (captación de timidina marcada).

Inmunopatogenia

RESPUESTAS DE HIPERSENSIBILIDAD

Una vez activada, la respuesta inmunitaria puede ser difícil de controlar y produce lesiones en los tejidos. Las reacciones de hipersensibilidad son responsables de muchos de los síntomas asociados a las infecciones por microorganismos, en especial de las provocadas por virus. Existen cuatro principales tipos de reacciones de hipersensibilidad, las cuales se diferencian fundamentalmente por su *mecanismo de inicio y su evolución temporal* (tabla 14-6).

La hipersensibilidad de tipo I se debe a la acción de **IgE** y se asocia a **reacciones alérgicas, atópicas** y **anafliácticas** (figura 14-11). Las reacciones alérgicas por IgE son reacciones de inicio rápido. La molécula de IgE se une a receptores Fe de los mastocitos y se convierte en el receptor de superficie para antígenos **(alérgenos).** El entrecruzamiento de varias moléculas de IgE situadas en la superficie celular por un alérgeno (como el polen) desencadena la desgranulación del mastocito, con lo que se produce la liberación de las siguientes sustancias: **sustancias quimoatrayentes** (citocinas, leucotrienos) que atraen a los eosinófilos, los neutrófilos y las células mononucleares; **sustancias activadoras** (histamina, factor de activación de las plaquetas, triptasa, cininogenasa) que favorecen la aparición de vasodilatación y edema, y **sustancias espasmógenas** (histamina, prostaglandina D_2, leucotrienos), las cuales modifican directamente la respuesta del músculo liso bronquial y favorecen la secreción de mucosidad. Con la desensibilización («vacunas» alérgicas), se logra que la IgG se una al alérgeno y este ya no pueda unirse a la IgE.

La **hipersensibilidad de tipo II** aparece como consecuencia de la **unión de anticuerpos** a moléculas de la superficie celular, con la posterior activación de *respuestas citolíticas* a través de la **cascada clásica del complemento** *o bien por medio de*

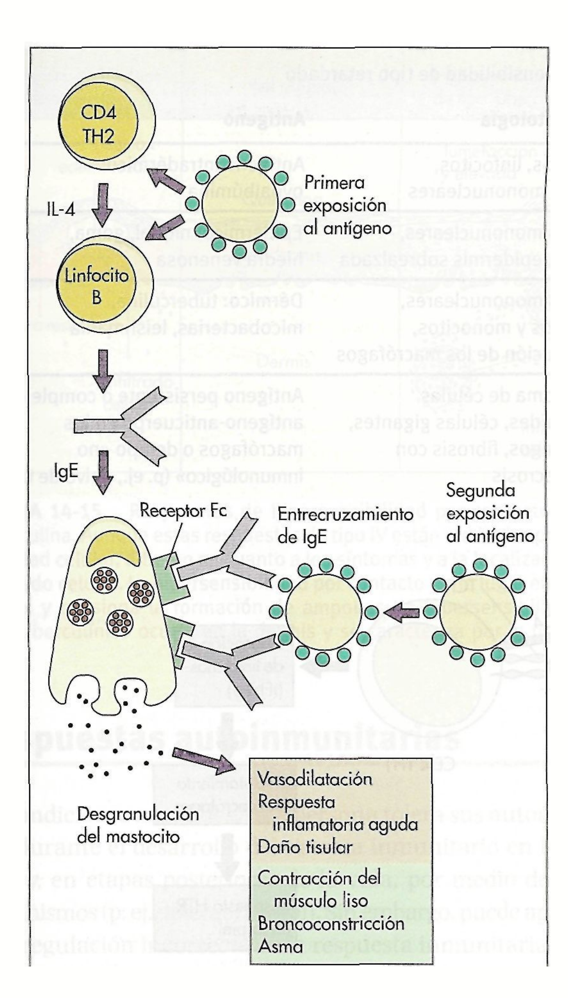


FIGURA 14-11. Hipersenslbilidad de tipo I: reacciones atópicas y anafilácticas mediadas por la inmunoglobulina E (IgE). La IgE producida como respuesta a la exposición inicial se fija a receptores Fe presentes en los mastocitos y los basófilos. La fijación del alérgeno a la IgE de la superficie celular favorece la liberación de los granulos de histamina y de prostaglandinas, que provocan la aparición de síntomas. Son ejemplos de este tipo de reacciones la fiebre del heno, el asma, la alergia a la penicilina y la reacción a las picaduras de abeja. 1L, interleucina.

otros mecanismos celulares (figura 14-12). Estas reacciones comienzan a aparecer incluso 8 horas después del trasplante de tejido o sangre o bien dentro de un proceso patológico crónico. Son ejemplos de este tipo de reacciones: *1)* la miastenia grave (anticuerpos producidos frente a los receptores neuronales de acetilcolina; *2)* anemia hemolítica autoinmunitaria, y *3)* síndrome de Goodpasture (lesión de la membrana basal en pulmón y riñon). Otro ejemplo es la enfermedad hemolítica del recién nacido («lactantes azules»), desencadenada por la reacción de los anticuerpos maternos producidos durante un primer embarazo frente a los factores Rh de los hematíes fetales de un segundo embarazo (incompatibilidad Rh).

Las respuestas de **hipersensibilidad de tipo III** aparecen como consecuencia de la activación del **complemento** por **complejos inmunitarios** (figura 14-13). En presencia de una cantidad abundante de antígeno en la sangre, se forman unos voluminosos complejos antígeno-anticuerpo que quedan atrapados en los capilares (especialmente a nivel del riñon) para iniciar a continuación la cascada clásica del complemento. A su vez, la activación de la cascada del complemento pone en marcha la aparición de reacciones inflamatorias. La enfer-

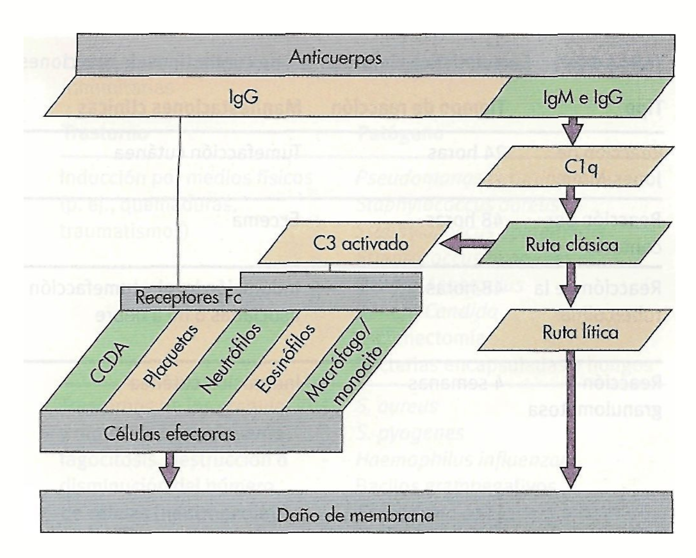


FIGURA 14-12. Hipersensibilidad de tipo II: mediada por anticuerpos y complemento. La activación del complemento favorece el daño celular directo a través de la cascada del complemento, así como mediante la activación de células efectoras. Son ejemplos el síndrome de Goodpasture, la respuesta al factor Rh en el recién nacido y las endocrinopatías autoinmunitarias. CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; Ig, inmunoglobulina.

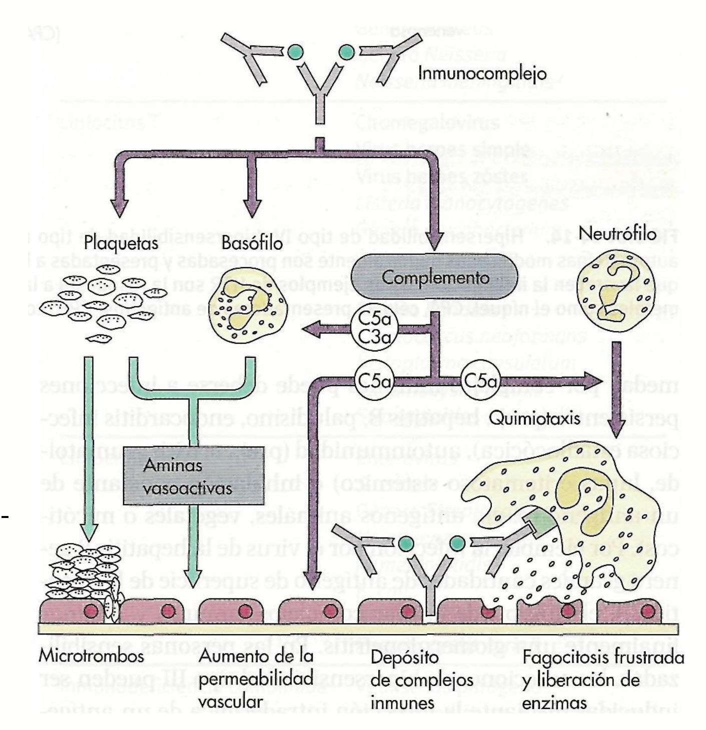


FIGURA 14-13. Hipersensibilidad de tipo III: depósito de complejos inmunes. Los complejos inmunes pueden acumularse en el riñon y en otras partes del organismo, pueden activar el complemento y causar también la aparición de otras respuestas nocivas. Son ejemplos la enfermedad del suero, la nefritis asociada a la infección crónica por el virus de la hepatitis B y la reacción de Arthus.

TABLA 14-7. Características importantes de cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado

Tipo	Tiempo de reacción	Manifestaciones clínicas	Histopatología	Antígeno
Reacción de Jones-Mote	24 horas	Tumefacción cutánea	Basófilos, linfocitos, células mononucleares	Antígeno intradérmico: ovoalbúmina
Reacción por contacto	48 horas	Eccema	Células mononucleares, edema, epidermis sobrealzada	Epidérmico: níquel, goma, hiedra venenosa
Reacción de la tuberculina	48 horas	Induración local y tumefacción asociadas o no a fiebre	Células mononucleares, linfocitos y monocitos, disminución de los macrófagos	Dérmico: tuberculina, micobacterias, leishmania
Reacción granulomatosa	4 semanas	Induración cutánea	Granuloma de células epitelioides, células gigantes, macrófagos, fibrosis con o sin necrosis	Antígeno persistente o complejos antígeno-anticuerpo en los macrófagos o de tipo «no ¡nmunológico» (p. ej., polvo de talco)

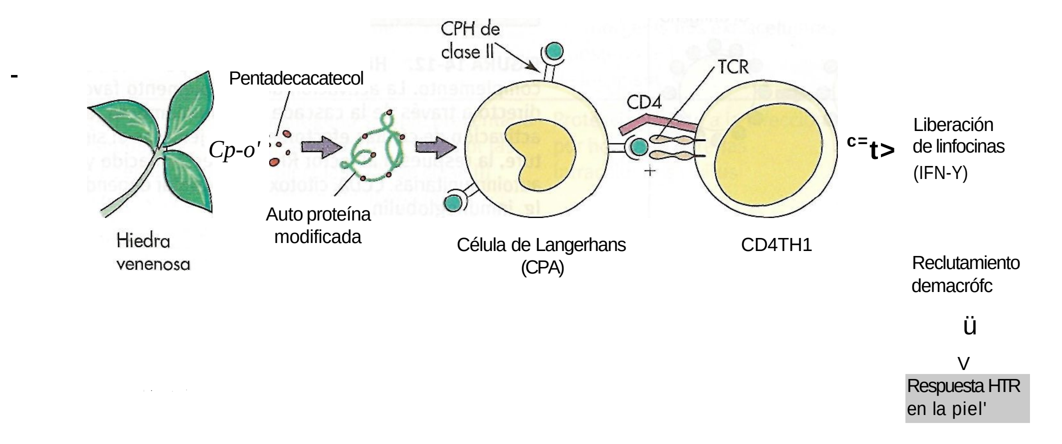


FIGURA 14-14. Hipersensibilidad de tipo IV: hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) mediada por los linfocitos T CD4 (THI). En este caso, unas autoproteínas modificadas químicamente son procesadas y presentadas a los linfocitos T CD4, los cuales liberan citocinas (incluido el interferón-v [IFN-yD que favorecen la inflamación. Otros ejemplos de HTR son la respuesta a la prueba de la tuberculina (derivado proteico purificado, PPD) y la reacción a metales como el níquel. CPA, células presentadoras de antígenos; CPH, complejo principal de histocompatibilidad; TCR: receptor de los linfocitos T.

medad por complejos inmunes puede deberse a infecciones persistentes (p. ej., hepatitis B, paludismo, endocarditis infecciosa estafilocócica), autoinmunidad (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) o inhalación constante de un antígeno (p. ej., antígenos animales, vegetales o micóticos). Por ejemplo, la infección por el virus de la hepatitis B genera grandes cantidades de antígeno de superficie de la hepatitis B, el cual puede formar complejos inmunes y originar finalmente una glomerulonefritis. En las personas sensibilizadas, las reacciones de hipersensibilidad tipo III pueden ser inducidas mediante la inyección intradérmica de un antígeno, tras lo cual aparece la denominada **reacción de Arthus,** una reacción cutánea caracterizada por eritema y tumefacción. Son ejemplos de reacciones de hipersensibilidad tipo III la enfermedad del suero, la alveolitis alérgica extrínseca (una reacción frente a la inhalación de antígenos fúngicos) y la glomerulonefritis.

Las respuestas de **hipersensibilidad tipo IV** son respuestas inflamatorias de **hipersensibilidad de tipo retardado (HTR)** (figura 14-14 y tabla 14-7). La presentación de un antígeno a linfocitos **T CD4** y la **activación de macrófagos** por estas células con el fin de inducir esta respuesta acostumbra a requerir entre 24 y 48 horas. Aunque reviste una importancia clave para el control de las infecciones producidas por hongos y bacterias intracelulares (p. ej., micobacterias), la hipersensibilidad de tipo retardado también es responsable de la **dermatitis de contacto** (p. ej., cosméticos, níquel) y la respuesta a la hiedra venenosa. La inyección intradérmica de **antígeno tuberculínico** (derivado proteico purificado, PPD) ocasiona la aparición de una tumefacción de consistencia firme que es máxima a las 48-72 horas posteriores a la inyección e indica una exposición previa a *Mycobacterium tuberculosis* (figura 14-15). Se forman **granulomas** como respuesta al crecimiento intracelular y con el propósito de contener la diseminación de M. *tuberculosis.* Estas estructuras están formadas por células epitelioides creadas a partir de macrófagos sometidos a una activación crónica, células epiteliales fusionadas (células gigantes multinucleadas) rodeadas de linfocitos, y fibrosis causada por la acumulación de colágeno fabricado por fibroblastos. La hipersensibilidad granulomatosa se observa en pacientes aquejados de tuberculosis, lepra, esquistosomiasis, sarcoidosis y enfermedad de Crohn.

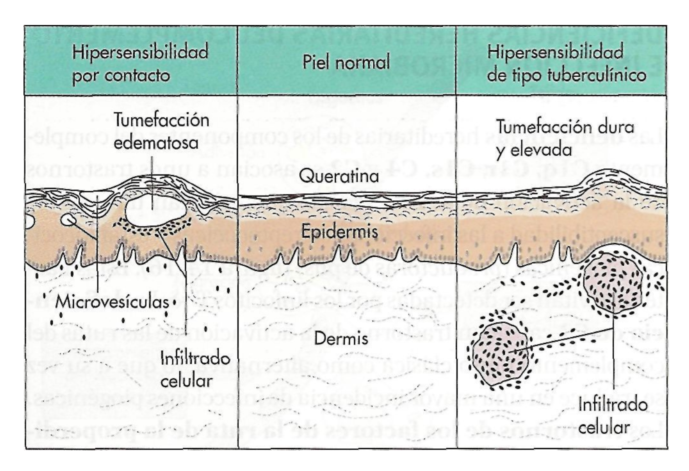


FIGURA 14-15. Respuestas de hipersensibilidad por contacto y a la tuberculina. Aunque estas respuestas de tipo IV están mediadas por la inmunidad celular, difieren en cuanto a los síntomas y a la localización del infiltrado celular. La hipersensibilidad por contacto tiene lugar en la epidermis y ocasiona la formación de ampollas; la hipersensibilidad de tipo tuberculínico ocurre en la dermis y se caracteriza por la tumefacción.

TABLA 14-8. Infecciones asociadas a trastornos de las respuestas inmunitarias

Trastorno	Patógeno
Inducción por medios físicos (p. ej., quemaduras, traumatismos)	*Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pyogenes* Género *Aspergillus* Género *Candida* Esplenectomía Bacterias encapsuladas y hongos
Trastornos de los granulocltos y monocltos (movimiento, fagocitosis, destrucción o disminución del número de células [neutropeniaD	5. *aureus* *S. pyogenes* *Haemophilus influenzae* Bacilos gramnegativos *Escherichia coli* *Klebsiella* *P. aeruginosa* Género *Nocardia* Género *Aspergillus* Género *Candida*
Componentes individuales del sistema del complemento	*S. aureus* *Streptococcus pneumoniae* *Pseudomonas* spp. Género *Proteus* Género *Neisseria* *Neisseria meningitidis*
Linfocitos T	Citomegalovirus Virus herpes simple Virus herpes zóster *Listeria monocytogenes* Género *Mycobacterium* Género *Nocardia* Género *Aspergillus* Género *Candida* *Cryptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum* *Pneumocystis carinii* *Strongyloides stercoralis*
Linfocitos B	Enterovirus *S, aureus* Género *Streptococcus* *H. influenzae* *N. meningitidis* *E. coli* *Giardia lamblia* *Pneumocystis carinii*
Inmunodeflciencia combinada	Véanse los patógenos correspondientes a los linfocitos T yB

Respuestas autoinmunitarias

En condiciones normales, una persona tolera sus autoantígenos durante el desarrollo del sistema inmunitario en la vida fetal y, en etapas posteriores de la vida, por medio de otros mecanismos (p. ej., tolerancia oral). Sin embargo, puede aparecer una regulación incorrecta de la respuesta inmunitaria como consecuencia de la reactividad cruzada de antígenos microbianos (p. ej., infección por estreptococo del grupo A, fiebre reumática), o bien de la activación policlonal de linfocitos inducida por tumores o infecciones (p. ej., paludismo, infección por el virus de Epstein-Barr); asimismo, en ocasiones la regulación incorrecta se debe a una predisposición genética derivada de la ausencia de tolerancia a antígenos específicos.

Las reacciones autoinmunitarias se desarrollan como consecuencia de la presencia de autoanticuerpos, linfocitos T activados y reacciones de hipersensibilidad. Las personas que poseen ciertos antígenos CPH presentan un mayor riesgo de aparición de respuestas autoinmunitarias (p. ej., antígeno HLA-B27 [antígeno leucocitario humano], artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante). Asimismo, muchas de estas respuestas se asocian a respuestas inflamatorias de tipo TH1. La esclerosis múltiple (una respuesta inflamatoria dirigida frente a la proteína básica de la mielina) puede verse desencadenada por respuestas inmunitarias frente a uno o más virus, como el herpesvirus 6 humano o el virus del sarampión.

Inmunodeficiencia

Un estado de inmunodeflciencia puede tener su origen en deficiencias genéticas, inanición, inmunosupresión derivada de fármacos (p. ej., tratamiento con corticoides, quimioterapia antineoplásica, supresión del rechazo de injertos tisulares mediante agentes quimioterápicos), cáncer (especialmente de células inmunitarias) o enfermedad (p. ej., SIDA); asimismo, la inmunodeflciencia puede aparecer de forma natural en los recién nacidos y las mujeres embarazadas. Las deficiencias de estas respuestas protectoras específicas hacen que estos pacientes presenten un mayor riesgo de contraer enfer-

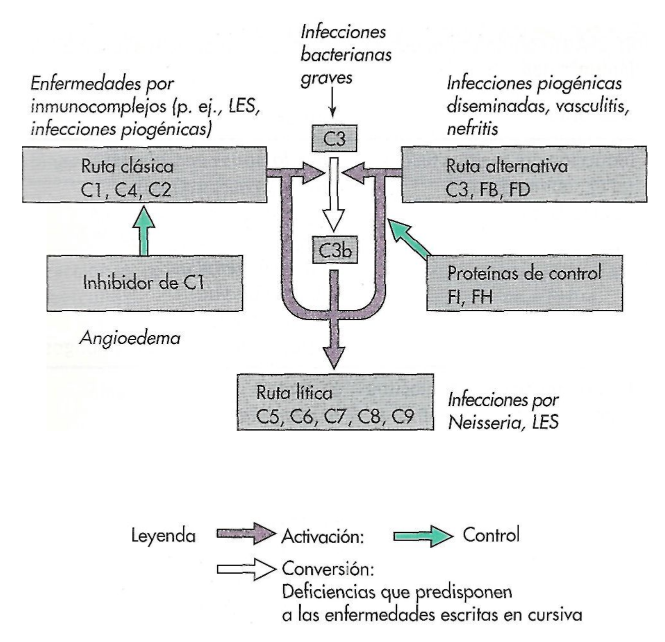


FIGURA 14-16. Consecuencias de las deficiencias en las rutas del complemento. Los factores B se fijan a C3b en las superficies celulares, y la serina-proteasa D del suero escinde y activa a B-C3b como parte de la ruta alternativa. Los factores Fl y FH limitan una activación inapropiada del complemento. FH se fija a C3b e impide la activación; además, es un cofactor de Fl. Fl es una serina-proteasa que escinde C3b y C4b. LES, lupus eritematoso sistémlco.

medades graves por agentes infecciosos que serían controlados por dichas respuestas (tabla 14-8). Estos «experimentos naturales» muestran la importancia que tienen las respuestas específicas en el control de infecciones específicas.

INMUNQSUPRESIÓN

El tratamiento inmunosupresor es importante para reduir de las respuestas inflamatorias o inmunitarias excesivas de los macrófagos y los linfocitos T, en la prevención del rechazo de los trasplantes tisulares por los linfocitos T. Los **tratamientos antiinflamatorios** están orientados sobre todo a la producción de TNF, IL-12 e IL-1. Los corticoides impiden su producción por los macrófagos y pueden ser tóxicos para los linfocitos T. Los anticuerpos producidos frente al TNF y las formas solubles del receptor del TNF inhiben la unión de este factor e impiden su acción. Por regla general, el **tratamiento inmunosupresor que se administra a los pacientes trasplantados** inhibe la acción o bien provoca la lisis de los linfocitos T. Algunos fármacos, como ciclosporina, tacrolimus iFK-506) y rapamicina, impiden la activación de los linfocitos T. Los anticuerpos frente a CD3 y a CD25 impiden la activación de los linfocitos T para evitar así la aparición de una respuesta. La administración de anticuerpos a moléculas de coestimulación (p. ej., un ligando CD40 o B7) durante el trasplante puede inhibir la activación adecuada de los linfocitos T y favorecer la aparición de un estado de anergia en lugar de un estado de respuesta.

DEFICIENCIAS HEREDITARIAS DEL COMPLEMENTO E INFECCIÓN MICROBIANA

Las **deficiencias** hereditarias de los componentes del complemento **Clq, Clr, Cls,** C4 y C2 se asocian a unos trastornos de la activación de la ruta clásica que originan una mayor susceptibilidad a las infecciones estreptocócicas y estafilocócicas piogénicas (productoras de pus) (figura 14-16). Estas bacterias evitan ser detectadas por los linfocitos T gd . La **deficiencia de C3** causa un trastorno de la activación de las rutas del complemento tanto clásica como alternativa, lo que a su vez se traduce en una mayor incidencia de infecciones piogénicas. Los **trastornos de los factores de la ruta de la properdina** alteran la activación de la ruta alternativa, lo que a su vez incrementa la susceptibilidad del paciente frente a las infecciones piogénicas. Finalmente, las **deficiencias de C5-C9** se asocian a alteraciones de los mecanismos de destrucción celular, lo que causa un aumento de la susceptibilidad del paciente ante infecciones diseminadas por *Neisseria.*

TRASTORNOS DE LA ACCIÓN FAGOCÍTICA

Las personas con fagocitos defectuosos presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones causadas por bacterias, pero no a las causadas por virus o protozoos (figura 14-17). La importancia clínica de los mecanismos de destrucción dependientes de oxígeno puede verse en la **enfermedad granulomatosa crónica** infantil, la cual se observa en niños con una disminución de los niveles de citocromo b e incapacidad de formar aniones superóxido. Aunque la fagocitosis es normal, estos niños presentan un trastorno de la capacidad de oxidación del NADPH y la destrucción de las bacterias a través de la ruta oxidativa. En los pacientes con **síndrome de Chédiak-Higashi,** los granulos del neutrófilo se fusionan cuando las células se encuentran aún inmaduras en la médula ósea. Por tanto, los neutrófllos de estos pacientes pueden fagocitar a las bacterias, pero presentan una acusada disminución de la capacidad para destruirlas. Al no poseer los mecanismos de filtración propios de los macrófagos del bazo, los **sujetos asplénicos** tienen un mayor riesgo de infección por microorganismos encapsulados. En la figura 14-17 se pueden consultar otras deficiencias.

DEFICIENCIAS DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ANTIGÉNICAS ESPECÍFICAS

Las personas con trastornos de la **función de los linfocitos T** son susceptibles a contraer **infecciones oportunistas** por los siguientes microorganismos: 1) virus, especialmente virus con envoltura, virus no citolíticos y recurrencias de virus causantes de infecciones latentes; 2) bacterias intracelulares, y 3) hongos. Por otra parte, las deficiencias de linfocitos T pueden alterar la maduración de las respuestas productoras de anticuerpos de los linfocitos B. Las deficiencias de linfocitos T pueden deberse a trastornos genéticos (p. ej., síndrome

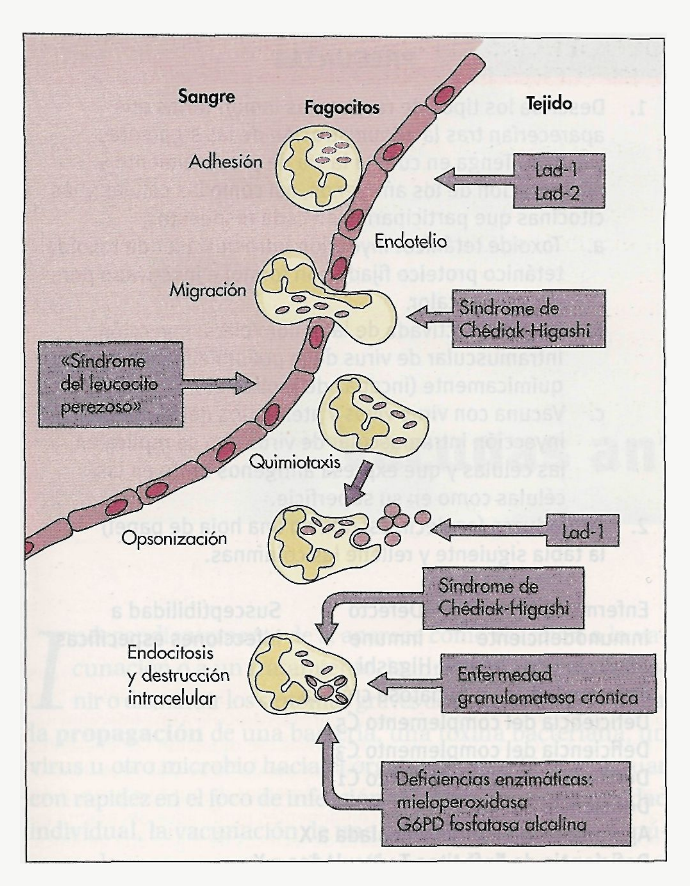


FIGURA 14-17. Consecuencias de la disfunción fagocítlca. G6PD, glucosa-6-fosfato-deshldrogenasa. Lad, deficiencia de adhesión leucocítica.

de inmunodeficiencia ligada al sexo, enfermedad de Duncan, síndrome de DiGeorge) (tabla 14-9), infecciones (p. ej., VIH y SIDA), quimioterapia antineoplásica y tratamiento inmunosupresor en los trasplantes de tejidos.

La inmadurez del sistema inmunitario de los **recién nacidos** incrementa su vulnerabilidad frente a infecciones que se solucionan mediante respuestas asociadas a linfocitos TH1 como infecciones por herpesvirus. Los recién nacidos presentan deficiencias de las respuestas TH1 como consecuencia de la producción insuficiente de IFN-g. De modo semejante, la inmunidad celular y las respuestas inflamatorias menos acusadas que se observan en los **niños** reducen la gravedad de las infecciones por los virus del herpes (en comparación con los adultos) (p. ej., mononucleosis infecciosa, varicela) y la hepatitis B, aunque también aumentan la posibilidad de cronificación de la infección causada por este último como consecuencia de la resolución incompleta de la enfermedad. Igualmente, el embarazo favorece las medidas antisupresoras con el objeto de evitar el rechazo del feto (el cual es un tejido exógeno).

Las **deficiencias de linfocitos B** pueden tener su origen en una ausencia completa de producción de anticuerpos (hipogammaglobulinemia), la incapacidad de llevar a cabo un «cambio de clase» de inmunoglobulina o la incapacidad de producir subclases específicas de anticuerpos. Las personas con una deficiencia en la producción de anticuerpos son muy vulnerables a la **infección bacteriana.** La deficiencia de IgA (la cual se observa en 1 de cada 700 personas de raza blanca) se asocia a una mayor susceptibilidad a las **infecciones respiratorias.** La deficiencia de anticuerpos IgG2 se relaciona con un aumento del riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas, puesto que estos anticuerpos configuran la respuesta inmunitaria primaria frente a este tipo de microorganismos.

TABLA 14-9. Inmunodeficiencias de linfocitos

Trastorno	N.º de linfocitos T	Función de linfocitos T	N.º de linfocitos B	Anticuerpos en suero	Incidencia*
XLA, síndrome de Bruton	✓	✓	↓↓	IgG, IgA, IgM↓↓	Rara
X-SCID	↓↓	↓	✓		Rara
XLP, síndrome de Duncan	✓	↓	✓	✓ o ↓	Rara
X-hiper IgM	✓	↓	✓	IgG↓↓, IgA↓↓, IgM↑	Rara
Síndrome de Wiskott-Aldrich	✓	↓	✓	IgA↑, IgE↑, IgM↓	Rara
Deficiencia de ADA (SCID)	↓↓	↓↓	↓	↓	Muy rara
Deficiencia de PNP (SCID)	↓	↓	✓	✓	Muy rara
Deficiencia de HLA	✓	↓	✓	Mala respuesta al Ag	Muy rara
Ataxia-telangiectasia	↓	↓	✓	IgE↓, IgA↓, IgG2↓	Infrecuente
Síndrome de DiGeorge	↓↓	↓	✓	✓	Muy rara
Deficiencia de IgA	✓	✓	✓	IgA↓	Frecuente

Tomado de Brostoff J, Male DK: *Clinical immunology: an illustrated outline*, St Louis, 1994, Mosby.
ADA, adenosina-desaminasa; Ag, antígeno; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina; PNP, purina-nucleósido-fosforilasa; XLA, agammaglobulinemia ligada al sexo; XLP, síndrome hiperproliferativo ligado al sexo; X-SCID, inmunodeficiencia combinada grave ligada al sexo; ✓, normal; ↑, aumento; ↓, disminución o trastorno.
* Incidencia aproximada: muy rara: $< 10^{-6}$; rara: 10^{-5} a 10^{-6}; frecuente: 10^{-2} a 10^{-3}.

Bibliografía

Alcami A, Koszinowski UH: Viral mechanisms of immune evasión, *Trenas Microbiol* 8:410-418, 2000.

Abbas AK et al: *Cellular and molecular immunology,* ed 5, Philadelphia, 2003, WB Saunders.

Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: *Kuby immunology,* ed 5, New York, 2003, WHFreeman.

Janeway CA et al: *Immunobiology: The immune system in health and disease,* ed 6, New York, 2004, Current Biology Publications and Garland Press.

Male D: *Immunology,* ed 4, London, 2004, Elsevier.

MaleDetal: *Advanced immunology,* ed 3, StLouis, 1996, Mosby.

Mims C et al: *Medical microbiology,* ed 3, London, 2004, Elsevier.

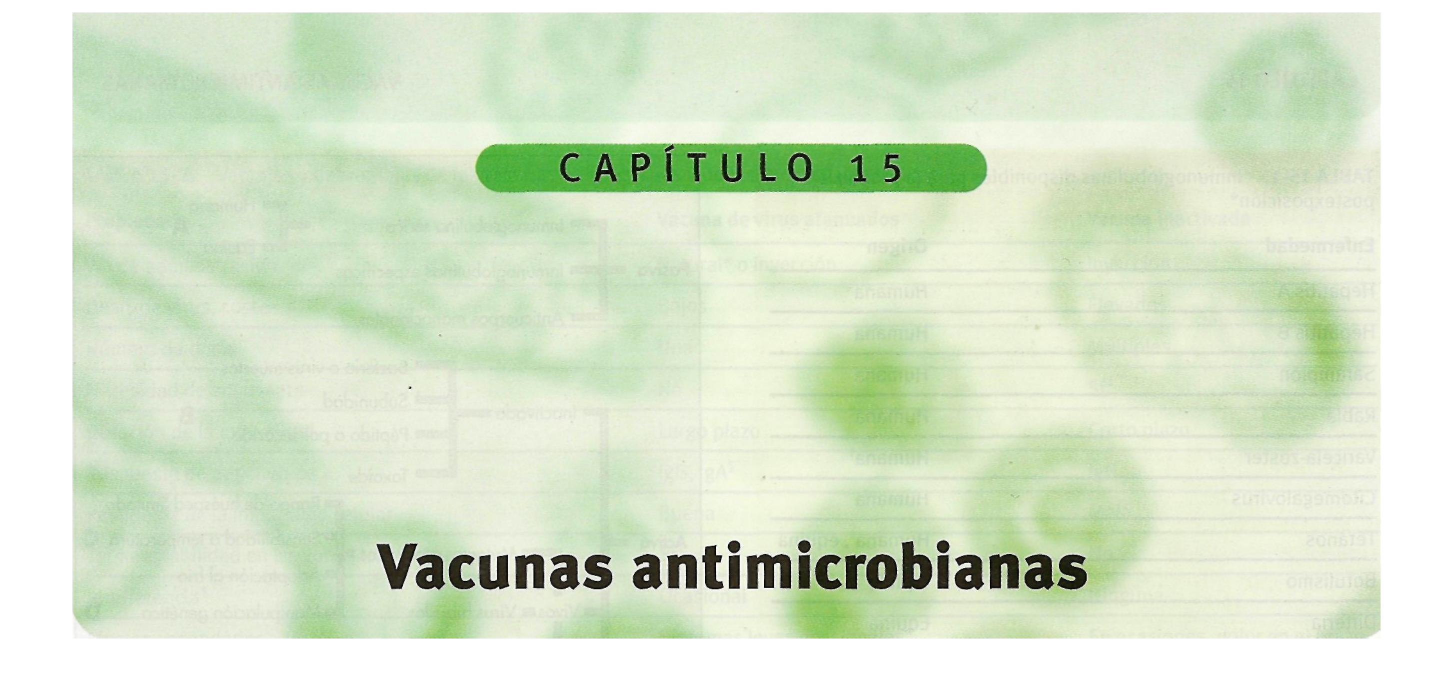
Roitt I, Brostoff J, Male D: *Immunology,* ed 4, St Louis, 1996. Mosby.

Trends in Immunology: Issues contain understandable reviews on current topics in immunology.

PREGUNTAS

1. Describa los tipos de respuestas inmunitarias que aparecerían tras la administración de las siguientes vacunas. Tenga en cuenta la vía de procesamiento y presentación de los antígenos, así como las células y las citocinas que participarían en cada respuesta.
   a. Toxoide tetánico: inyección intramuscular de toxoide tetánico proteico fijado con formol e inactivado por acción del calor.
   b. Vacuna inactivada de la poliomielitis: inyección intramuscular de virus de la poliomielitis inactivado químicamente (incapaz de replicarse).
   c. Vacuna con virus vivos y atenuados del sarampión: inyección intramuscular de virus que se replica en las células y que expresa antígenos tanto en las células como en su superficie.
2. Reproduzca (es decir, escriba en una hoja de papel) la tabla siguiente y rellene las columnas.

Enfermedad inmunodeficiente	Defecto inmune	Susceptibilidad a infecciones específicas
Síndrome de Chédiak-Higashi		
Enfermedad granulomatosa crónica		
Deficiencia del complemento C5		
Deficiencia del complemento C3		
Deficiencia del complemento Ci		
Deficiencia de **IgA**		
Agammaglobulinemia vinculada a X		
Deficiencia de linfocitos T vinculados a X		
SIDA		
Síndrome DiGeorge		
Deficiencia IgE		



CAPÍTULO 15

Vacunas antimicrobianas

Independientemente de si aparece como reacción a la vacunación o a un tratamiento, la inmunidad puede prevenir o disminuir los síntomas graves de enfermedad al inhibir la **propagación** de una bacteria, una toxina bacteriana, un virus u otro microbio hacia el órgano diana o bien al actuar con rapidez en el foco de infección. Al igual que la inmunidad individual, la vacunación de una población disminuye el número de personas susceptibles **(inmunidad masiva)** y detiene la propagación del agente infeccioso. En el ámbito nacional o internacional, los programas de vacunación han conseguido los siguientes objetivos:

1. Protección de grupos de la población de los síntomas de tos ferina, difteria, tétanos y rabia.
2. Control de la propagación del sarampión, parotiditis, rubéola e infección por el virus varicela-zóster, *Haemophilus influenzae B* y *Streptococcus pneumoniae.*
3. Eliminación de la poliomielitis por virus de tipo salvaje en el hemisferio occidental, así como de la viruela en todo el mundo.

Junto a los programas de vacunación, también pueden tomarse medidas para prevenir la enfermedad al limitar la exposición de los individuos sanos a sujetos infectados **(cuarentena)** y eliminar el origen de la infección (p. ej., purificación del agua) o el modo de contagio del agente infeccioso (p. ej., erradicación de mosquitos). La viruela constituye un buen ejemplo de una infección controlada a través de estos métodos. Desde 19 7 7, la viruela natural se ha eliminado gracias al éxito de un programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que se combinaron la vacunación y la cuarentena.

Sin embargo, aún aparecen casos de enfermedades prevenibles con vacunas en los países en los que los programas de vacunación: 1) no existen o son excesivamente caros (países en vías de desarrollo) y 2) no reciben una atención adecuada (p. ej., EE.UU.). Un ejemplo es el sarampión, el cual produce 2.000.000 de muertes anuales en el mundo como consecuencia del primer motivo y se observa con una frecuencia cada vez mayor en EE.UU. como consecuencia del segundo.

Tipos de vacunación

La **vacunación pasiva** consiste en la inyección de anticuerpos purificados o de suero con anticuerpos para tratar o conferir una protección rápida y temporal a un sujeto. Los recién nacidos reciben inmunidad pasiva natural a partir de las inmunoglobulinas maternas que atraviesan la placenta o se encuentran en la leche.

La **vacunación activa** es la que aparece cuando se estimula la aparición de una respuesta inmunitaria como respuesta a la exposición a un inmunógeno, sea la exposición a un agente infeccioso **(vacunación natural)** o mediante una exposición forzada a microorganismos o a sus antígenos con **vacunas.** En una exposición posterior al agente virulento se activa la aparición de una respuesta inmunitaria secundaria más rápida y eficaz de protección de la persona expuesta o bien se generan anticuerpos que inhiben su propagación o actuación.

VACUNACIÓN PASIVA

La vacunación pasiva se puede utilizar con los siguientes objetivos:

1. Prevención de la aparición de enfermedad tras una exposición conocida (p. ej., pinchazo con una aguja con sangre contaminada por el virus de la hepatitis B).
2. Mejora de los síntomas de una enfermedad progresiva.
3. Protección de pacientes immunodeficientes.

TABLA 15-1. Inmunoglobutinas disponibles para la profilaxis postexposición*

Enfermedad	Origen
Hepatitis A	Humana
Hepatitis B	Humana
Sarampión	Humana
Rabia	Humana'
Varicela-zóster	Humana'
Citomegalovirus	Humana
Tétanos	Humana', equina
Botulismo	Equina
Difteria	Equina

"También se dispone de inmunoglobulinas para otros agentes.
'Se dispone de anticuerpos específicos de título elevado, los cuales constituyen el tratamiento preferido.

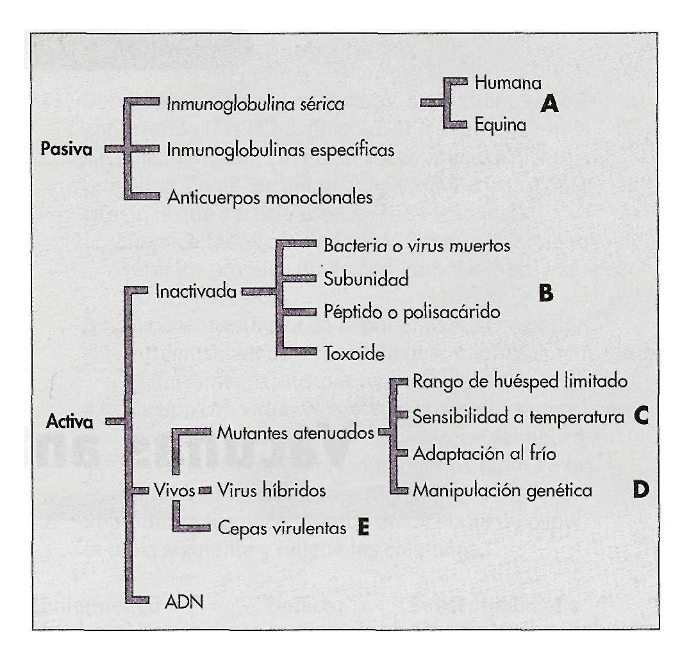


FIGURA 15-1. Tipos de vacunación. Pueden administrarse anticuerpos para inhibir la acción de un agente infeccioso (vacunación pasiva), o bien puede aparecer una respuesta inmunitaria secundaria a una infección natural o a la vacunación (vacunación activa). Se muestran las diferentes formas de vacunación pasiva y activa. A Cuando no se disponga de anticuerpos humanos, se pueden utilizar anticuerpos de origen equino. B. La vacuna puede estar formada por componentes purificados del agente infeccioso o bien desarrollarse a través de técnicas de ingeniería genética. C. Vacuna seleccionada tras el paso por animales, huevos embrionados o cultivos celulares. D. Deleción, inserción, reorganización y otros mutantes de laboratorio. E. Vacuna formada por un virus de una especie diferente, si bien comparte un antfgeno común con el virus humano.

4. Inhibición de la acción de las toxinas bacterianas y prevención de las enfermedades por ellas producidas (es decir, como tratamiento).

En la actualidad se dispone de preparados de inmunoglobulinas séricas obtenidas a partir de seres humanos o de animales (p. ej., el caballo) seropositivos que se utilizan como profilaxis de diversas enfermedades bacterianas y víricas (tabla 15-1). La globulina sérica humana se prepara a partir de mezclas de plasma y contiene el repertorio normal de anticuerpos de un adulto. Sin embargo, también existen preparaciones especiales de globulinas con un título elevado de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (HBIg), el virus de la varicela-zóster (VZIg), el virus de la rabia (RIg) y el del tétanos (TIg). La inmunoglobulina humana es siempre preferible a la de origen animal, puesto que se asocia a un menor riesgo de aparición de una reacción de hipersensibilidad (enfermedad del suero).

Por otra parte, se están desarrollando preparados de anticuerpos monoclonales con el fin de conferir protección frente a diversos patógenos y enfermedades. También se están estudiando anticuerpos monoclonales capaces de inhibir los mecanismos patógenos asociados a la infección, como la adhesión de los neutrófllos y el *shock* séptico.

VACUNACIÓN ACTIVA

El término *vacuna* procede del virus de la vaccinia, un miembro menos virulento de la familia de los poxvirus que se utilizó para vacunar a las personas contra la viruela. Las vacunas clásicas se pueden dividir en dos grupos en función de la aparición de infección en la persona receptora **(vacunas atenuadas,** como la del virus de la vaccinia) o la ausencia de esta infección **(vacunas muertas-inactivadas-de subunidades)** (figura 15-1). Las vacunas de ácido desoxirribonucleico (ADN) representan un nuevo método de vacunación en el que se inyecta ADN plasmídico en el músculo o la piel, el cual es captado por las células dendríticas, las células musculares o los macrófagos que expresan el gen como el inmunógeno de una infección natural.

VACUNAS INACTIVADAS

Las vacunas inactivadas emplean una gran cantidad de antígeno para conseguir una respuesta humoral protectora que no se asocie al riesgo de aparición de una infección por el patógeno. Las vacunas inactivadas se pueden obtener mediante la inactivación química (p. ej., formol) o térmica de las bacterias, las toxinas bacterianas o los virus, o bien mediante la purificación o síntesis de los componentes o las subunidades de los agentes infecciosos.

Por regla general, estas vacunas se administran junto a un adyuvante que potencia su inmunogenicidad (p. ej., alumbre). Se están ya desarrollando unos adyuvantes mejorados que utilizan componentes de la pared celular bacteriana, polímeros sintéticos o liposomas. El adyuvante también influye en el tipo de respuesta inmunitaria inducida por la vacuna (TH1 o TH2). Asimismo, se están estudiando formas atenuadas de la

TABLA 15-2. Ventajas y desventajas de las vacunas de virus vivos y de las vacunas inactivadas		
Propiedad	**Vacuna de virus atenuados**	**Vacuna inactivada**
Vía de administración	Natural* o inyección	Inyección
	Una*	
Necesidad de adyuvante	No	Sí*
Duración de la inmunidad	Largo plazo	Corto plazo
Respuesta de anticuerpos	IgG, IgA§	IgG
Respuesta de la inmunidad celular	Buena	Mala
Termoestabilidad en las zonas tropicales	Cí[I[	No
Interferencia[1]	Ocasional	Ninguna
Efectos secundarios	Síntomas leves ocasionales*	En ocasiones, dolor en el brazo
Reversión a virulencia	Raramente	No

Tomado de White DO, Fenner FJ: *Medical virology,* ed 3, New York, 1986, Academic Press.
Ig, Immunoglobuüna.
*Oral o respiratoria (en ciertos casos).
'Aveces es preciso administrar una sola dosis de refuerzo después de 6-10 años (fiebre amarilla, sarampión, rubéola).
*No obstante, el alumbre empleado habitualmente carece de eficacia.
§ IgA, si se administra por vía óralo por vía respiratoria. La vacuna oral de la poliomielitis puede impedir que se replique en el intestino el poliovirus tipo salvaje.
[1] Para la conservación son útiles el cloruro magnésico y otros estabilizantes, así como el almacenamiento en frío.
[1]1nterferencia de otros virus o enfermedades.
[#] Especialmente rubéola y sarampión.

toxina del cólera (TC) y la Iinfotoxina (LT) de *Escherichia coli* para favorecer la producción de inmunoglobulina (Ig) A secretora tras la vacunación por vía intranasal u oral.

Se emplean vacunas inactivadas en mayor medida que atenuadas para conferir protección frente a la mayoría de las bacterias y los virus en los que no es posible llevar a cabo el proceso de atenuación, pueden originar una infección recurrente o presentan un potencial oncogénico. En general, las vacunas inactivadas son seguras, salvo en aquellas personas que presentan reacciones alérgicas a los componentes de la vacuna. Por ejemplo, muchas vacunas antivíricas son producidas en huevos y, por tanto, no pueden administrarse a las personas alérgicas a este alimento. La respuesta inmunitaria suscitada por las vacunas inactivadas es fundamentalmente de tipo TH2 (anticuerpos), no genera una memoria inmunitaria eficaz y es más limitada que la asociada a las vacunas atenuadas. Los inconvenientes de las vacunas inactivadas se enumeran a continuación y se comparan con las vacunas atenuadas en la tabla 15-2:

1. Habitualmente no consiguen una inmunidad de por vida.
2. La inmunidad puede ser solamente humoral sin participación del componente celular.
3. La vacuna no provoca una respuesta local de IgA.
4. Es preciso administrar dosis de recuerdo.
5. Se deben utilizar dosis mayores.

Se distinguen tres tipos principales de vacunas bacterianas inactivadas: **toxoides** (toxinas inactivadas), con bacterias **inactivadas (muertas) y** con la **cápsula o las subunidades proteicas** de las bacterias. En la tabla 15-3 se muestran las vacunas bacterianas disponibles en la actualidad. La mayor parte de las vacunas antibacterianas protegen frente a la acción patogénica de las toxinas.

Existen vacunas víricas inactivadas de los virus de la **poliomielitis,** la **hepatitis A,** la **gripe** y la **rabia.** La vacuna de Salk frente a la poliomielitis (vacuna de la poliomielitis inactivada o **IPV)** y la vacuna antigripal se preparan mediante la inactivación de los viriones con formol. La vacuna antigripal se prepara cada año y constituye una combinación de los virus que teóricamente amenazan a la población durante el año entrante. Antiguamente, la vacuna contra la rabia se preparaba mediante la inactivación con formol de neuronas infectadas de conejo o de embriones infectados de pato. Sin embargo, hoy en día se fabrica mediante la inactivación química de viriones en cultivos de células diploides humanas. Debido a la lenta evolución de la rabia, la vacuna se puede administrar inmediatamente después de la exposición de una persona al virus y aún puede provocar una respuesta humoral protectora.

Una **vacuna de subunidades** consta de los componentes bacterianos o víricos que suscitan una respuesta inmunitaria protectora. Las estructuras de superficie de las bacterias y las proteínas de fijación de los virus (cápside o glucoproteí-

TABLA 15-3. Vacunas antibacterianas*

Bacteria (enfermedad)	Componentes de la vacuna	Personas tributarias de las vacunaciones
Corynebacterium diphteriae (difteria)	Toxoide	Niños y adultos
Clostridium tetani (tétanos)	Toxoide	Niños y adultos
Bordetellapertussis (tos ferina)	Células muertas o acelular	Niños
Haemophilus influenzae B (Hib)	Polisacárido capsular; conjugado polisacárido capsular-proteína	Niños
Neisseria meningitidis A y C (enfermedad meningocócica)	Polisacárido capsular	Personas de alto riesgo (p. ej., con asplenia), viajeros a zonas endémicas (p. ej., militares), niños
Streptococcus pneumoniae (enfermedad neumocócica; meningitis)	Polisacáridos capsulares; conjugado polisacárido capsular-proteína	Personas de alto riesgo (p. ej., con asplenia), niños, ancianos
Vibrio cholerae (cólera)	Células muertas	Viajeros con riesgo de exposición
Salmonella typhi (fiebre tifoidea)	Células muertas, polisacárido	Viajeros con riesgo de exposición, contactos domésticos, trabajadores en contacto con aguas residuales
Bacillus anthracis (carbunco)	Células muertas	Manipuladores de pieles importadas, militares
Yersinia pestis (peste)	Células muertas	Veterinarios, personas en contacto con animales
Francisella tularensis (tularemia)	Células vivas atenuadas	Personas en contacto con animales residentes en zonas endémicas
Coxiella burnetii (fiebre Q)	Inactivada	Personas en contacto con ovejas, personal de laboratorio que manipule C. *burnetii*
Mycobacterium tuberculosis (tuberculosis)	Bacilo de Calmette-Guérin atenuado *(Mycobacterium bovis)*	No recomendada en EE.UU.
Borrelia burgdorferi (enfermedad de tyme)	Subunidades	Personas residentes en zonas endémicas

* Enumeradas según la frecuencia de utilización.

ñas) provocan la aparición de anticuerpos protectores. Asimismo, las vacunas de subunidades pueden incluir epítopos de linfocitos T. Es posible aislar el componente inmunogénico de la bacteria, el virus o las células infectadas por el virus por medio de métodos bioquímicos, aunque también se puede preparar la vacuna por ingeniería genética mediante la expresión de genes víricos clonados en bacterias o células eucarióticas. Por ejemplo, en un principio la vacuna de subunidades del virus de la hepatitis B se preparó a partir del antígeno de superficie obtenido del suero de portadores crónicos del virus. En cambio, la forma empleada en EE.UU. se purifica a partir de una levadura modificada con el gen para el antígeno. El antígeno se purifica, se trata por medio de métodos químicos y se absorbe en alumbre para poder ser utilizado en la vacuna.

Las vacunas contra ***Haemophilus influenzae B,*** *Neisseria* ***meningitidis, Salmonella typhi*** y ***Streptococcus pneumoniae*** se preparan a partir de **polisacáridos capsulares.** No obstante, **habitualmente los polisacáridos poseen un escaso poder inmunogénico** (antígenos independientes de linfocitos T). La vacuna antimeningocócica contiene los polisacáridos de los cuatro principales serotipos de la bacteria (A, C, Y y W-13 5). La vacuna antineumocócica contiene polisacáridos procedentes de 23 serotipos. La inmunogenicidad de los polisacáridos se refuerza al combinarlos con un portador proteico **(vacuna conjugada)** (p. ej., toxoide diftérico, proteína de membrana externa de *N. meningitidis* o proteína de *Corynebacterium diphteriae).* Se ha autorizado la administración a lactantes y niños del complejo formado por el polisacárido de *H. influenzae B* (Hib) y el complejo portador del toxoide diftérico. Se ha desarrollado una vacuna conjugada «neumocócica» de *S. pneumoniae* en la que un polisacárido procedente de las siete cepas con mayor prevalencia en EE.UU. se ha unido a una forma no tóxica de la toxina diftérica. Esta vacuna se puede administrar tanto a lactantes como a niños pequeños. Las restantes vacunas de polisacáridos tienen un menor poderinmunogénico y se deben administrar solamente a niños mayores de 2 años de edad.

La vacuna contra la enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)* es una vacuna de subunidades que confiere protección a través de un mecanismo peculiar. El inmunógeno está formado por una proteína de membrana externa (OspA) de la bacteria que se expresa mientras esta se halla aún en el vector (la

garrapata del ciervo). Los anticuerpos producidos en el ser humano son ingeridos por la garrapata cuando esta se alimenta con la sangre, tras lo cual estos anticuerpos inactivan a la bacteria y previenen así la infección y la enfermedad. Esta vacuna se ha retirado del mercado como consecuencia de su limitada demanda.

VACUNAS ATENUADAS

Las vacunas atenuadas se preparan con microorganismos dotados de una escasa capacidad para provocar enfermedad (p. ej., microorganismos **avirulentos** o **atenuados).** Las vacunas atenuadas son especialmente útiles para conferir protección frente a las infecciones causadas por virus con envoltura, cuya resolución requiere la participación de las respuestas inmunitarias de los linfocitos T. La vacunación conseguida mediante una vacuna atenuada remeda la infección natural en la medida en que la respuesta inmunitaria progresa a través de la aparición de una respuesta TH1, seguida de una respuesta TH2 y, finalmente, de respuestas inmunitarias humoral, celular y de memoria. La inmunidad así adquirida suele persistir de por vida y, según la vía de administración utilizada, puede incluso simular la respuesta inmunitaria normal observada tras la exposición al agente infeccioso. Sin embargo, las vacunas atenuadas presentan los tres problemas enumerados a continuación:

1. El virus vacunal puede resultar aun peligroso en personas inmunodeprimidas o mujeres embarazadas que carecen de los recursos inmunológicos suficientes para resolver incluso una infección vírica «débil».
2. La vacuna puede convertirse en una forma vírica virulenta.
3. Es preciso mantener la viabilidad de la vacuna.

Entre las vacunas atenuadas bacterianas figuran la vacuna oral contra la fiebre tifoidea, cepa atenuada (Ty21a) de S¡ *typhí,* la vacuna BCG de la tuberculosis, bacilo de Calmette-Guérin, una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis,* y la vacuna atenuada de la tularemia. En ocasiones es necesario contar con una combinación de las respuestas humoral y celular provocadas por la administración de vacunas atenuadas frente a las bacterias de desarrollo intracelular. En EE.UU. habitualmente no se utiliza la vacuna BCG, puesto que las personas vacunadas con ella muestran una reacción falsa positiva a la prueba del derivado proteico purificado (PPD o *Purified Protein Derivative),* la cual representa la prueba de cribado empleada en dicho país para controlar la tuberculosis.

Las vacunas de virus atenuados están formadas por cepas menos virulentas **(atenuadas)** del virus de tipo salvaje, virus pertenecientes a otras especies con las que comparten determinantes antigénicos (virus de la vaccinia en el caso de la viruela) o virus no virulentos obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética (véase figura 15-1). Los virus de tipo salvaje se atenúan al crecer en huevos embrionados o en cultivos celulares a temperaturas no fisiológicas (32 °C -34 °C) y protegidos de las presiones selectivas de la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión. En estas condiciones, se **selecciona** o permite el crecimiento de cepas víricas (imitantes) portadoras de alguna de las siguientes características: 1) menor virulencia, puesto que crecen con dificultad a 37 °C **(cepas sensibles a la temperatura** [p. ej., vacuna del sarampión] y cepas adaptadas al frío); 2) ausencia de replicación correcta en cualquier tipo celular humano **(mutantes con rango de anfitrión);** 3) imposibilidad de evitar el control inmunológico, o 4) capacidad de replicación en un foco «benigno», pero no de diseminación, fijación ni replicación en el tejido diana afectado normalmente por la enfermedad (p. ej., la vacuna de la poliomielitis se replica en el tubo digestivo, pero no alcanza ni se replica en el cerebro). En la tabla 15-4 se muestran ejemplos de vacunas con virus vivos atenuados.

La primera vacuna (viruela) fue desarrollada por Edward Jenner. La idea de la vacuna le sobrevino cuando observó que el virus de la enfermedad llamada «vacuna» (un virus virulento de otra especie que comparte determinantes antigénicos con el virus de la viruela) provocaba la aparición en el ser humano de una infección benigna, tras lo cual confería una inmunidad protectora frente a la viruela. De manera semejante, la vacuna obtenida contra el primer virus tumoral identificado (el virus de la enfermedad de Marek del pollo) se obtiene a partir del virus del herpes del pavo. Asimismo, en algunos estudios clínicos se ha comprobado el éxito (respecto a la protección de los lactantes frente a la infección humana por rotavirus) de las vacunas obtenidas a partir de rotavirus bovinos, de simio o de otro tipo.

En los años cincuenta del pasado siglo, Albert Sabin desarrolló la primera **vacuna oral contra la poliomielitis (VOP)** a partir de virus atenuados. La vacuna formada por virus atenuados se obtiene tras el cultivo seriado de los tres tipos de poliovirus en células de riñon de mono. En la cepa de la vacuna de tipo 1 se acumulan, al menos, 57 mutaciones. Cuando esta vacuna se administra por vía oral, se secreta IgA en el intestino y aparece IgG en el suero, lo que confiere protección a lo largo de toda la vía de infección normal del virus de tipo salvaje. Se trata de una vacuna económica, de administración sencilla y relativamente estable. El programa de vacunación ha tenido tanto éxito que ha logrado erradicar la poliomielitis por el virus de tipo salvaje en todo el hemisferio occidental. Por desgracia, y debido al riesgo de aparición de poliomielitis inducida por la administración del virus vacunal, en el programa infantil de vacunaciones se prefiere aún la utilización de la vacuna inactivada (IPV) frente a la vacuna con virus atenuado (figura 15-2).

Por otra parte, se han desarrollado **vacunas de virus atenuados contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola**

TABLA 15-4. Vacunas antivirales*

Virus	Componentes de la vacuna	Personas tributarias de (as vacunaciones
Poliomielitis	Inactivada (vacuna de la poliomelitis inactivada, vacuna de Salk) Atenuada (vacuna oral de la poliomelitis, vacuna de Sabin)	Niños Niños
Sarampión	Atenuada	Niños
Parotiditis	Atenuada	Niños
Rubéola	Atenuada	Niños
Varicela-zóster	Atenuada	Niños
Gripe	Inactivada Atenuada (pulverizador nasal)	Adultos, en especial personal médico y ancianos Niños mayores, adultos <50 años
Hepatitis B	Subunidades	Recién nacidos, personal sanitario, grupos de alto riesgo (p. ej., individuos promiscuos, adictos a drogas por vía parenteral)
Hepatitis A	Inactivada Virus atenuados (China)	Niños, personal sanitario, viajeros a zonas endémicas, indios americanos nativos y habitantes de Alaska
Adenovirus	Atenuada	Militares
Fiebre amarilla	Atenuada	Viajeros a zonas de riesgo, militares
Rabia	Inactivada	Cualquier persona expuesta al virus Preexposición: veterinarios, personas en contacto con animales
Rotavirus	Híbridos rhesus/bovino/humano	En desarrollo
Viruela	Virus atenuado de la vacuna	Protección frente a ataques bioterroristas
Encefalitis japonesa	Inactivada	Viajeros a zonas de riesgo
Encefalitis vírica equina oriental y occidental y rusa de primavera-verano	Inactivada	Militares

* Enumeradas según la frecuencia de utilización.

(las cuales se administran de manera conjunta en la llamada «vacuna triple vírica»), así como frente a la **varicela-zóster** y, recientemente, contra la **gripe.** La protección frente a estas infecciones exige el despliegue de una potente respuesta inmunitaria celular, por lo que la vacuna se administra a los 2 años de edad, es decir, en un momento lo bastante tardío para evitar la interferencia con los anticuerpos maternos y suscitar la aparición de una respuesta de linfocitos T maduros. Una vacuna del sarampión elaborada a partir de virus muertos obtuvo resultados insatisfactorios puesto que proporcionaba una inmunidad incompleta que inducía síntomas de mayor gravedad (sarampión atípico) con posterioridad a la exposición al virus del sarampión de tipo salvaje que los asociados a la infección natural.

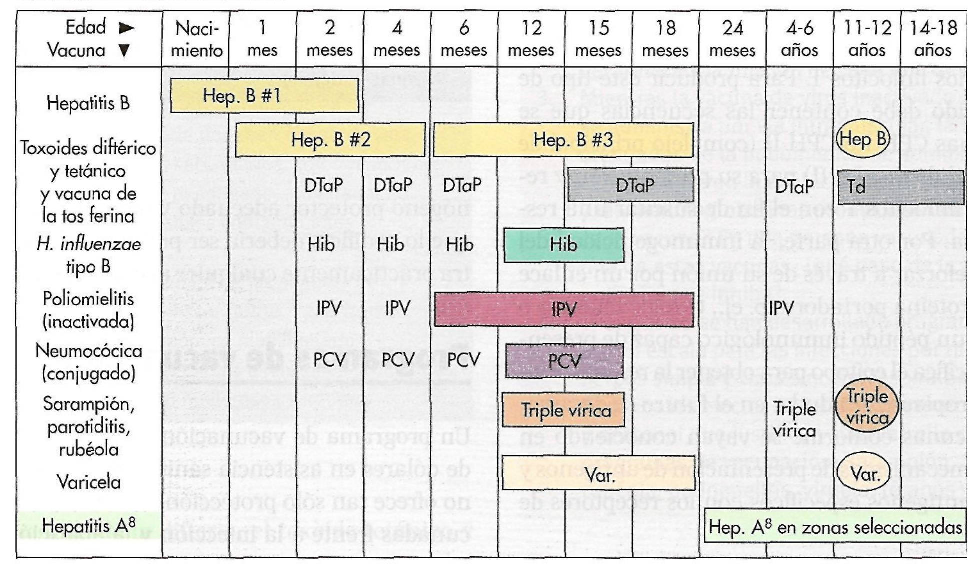
La primera vacuna de virus atenuados contra el sarampión estaba formada por la cepa Edmonston B y fue desarrollada por Enders y cois. Este virus se cultivó ampliamente de forma seriada a 35 °C en células renales humanas, células amnióticas humanas y células de embrión de pollo. Las cepas vacunales utilizadas actualmente son de Moraten (en EE.UU.) y de Schwarz (en otros países), se obtuvieron tras el paso de la cepa Edmonston B por embriones de pollo a 32 °C.

De igual modo, los virus de la vaccinia contra la parotiditis (cepa de Jeryl Lynn) y de la vacuna contra la rubéola (cepa Wistar RA 2 7/3) se atenuaron a través de múltiples pases del virus por cultivos celulares. La vacuna de la varicela-zóster emplea la cepa Oka, un virus atenuado. Asimismo, esta vacuna requiere una respuesta de linfocitos T maduros y se administra junto a la triple vírica.

Una nueva vacuna contra la gripe se administra por vía nasal con un pulverizador. A diferencia de la vacuna inactivada utilizada anteriormente, esta nueva preparación suscita respuestas celulares T y B junto a inmunidad mucosa.

FUTURO DE LA VACUNACIÓN

Actualmente se están utilizando técnicas de biología molecular con el propósito de desarrollar nuevas vacunas. Se pueden crear nuevas vacunas atenuadas mediante la introducción por ingeniería genética de mutaciones capaces de inactivar o producir la eliminación de un gen virulento en lugar de lograr una atenuación aleatoria del virus a través de múltiples pases por cultivos tisulares. Asimismo, los genes



Pauta autorizada por el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), *American Academy of Pediatrics* (AAP) y *American Academy of Family Physicians* (AAFP).

FIGURA 15-2. Programa de vacunación recomendado por los *Centers for Disease Control and Prevention.* Las vacunas se enumeran a las edades a las que se recomienda habitualmente su administración. Las barras indican el intervalo de edades aceptables para la vacunación. Por ejemplo, la vacuna de la hepatitis B debe administrarse a niños de entre 11 y 12 años de edad no vacunados previamente; la vacuna del virus de la varicela-zóster debe administrarse añinos no vacunados previamente y con ausencia fiable de antecedentes de varicela. DtaP, toxoides diftérico y tetánico y vacuna acelular de la tos ferina; Td, toxoides diftérico y tetánico, absorbidos y para uso en adultos.

de agentes infecciosos no susceptibles de atenuación se pueden introducir en virus seguros (p. ej., virus de la vaccinia, poxvirus del canario) para generar **vacunas de virus híbridos** (véase figura 55-3). Este método ofrece resultados prometedores respecto a la consecución de una vacuna polivalente con actividad frente a numerosos agentes en un vector único, seguro, económico y relativamente estable. Durante la infección, la vacuna de virus híbridos no necesita finalizar un ciclo de replicación, sino tan sólo promover la expresión del gen insertado con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria a los antigenos. Estos sistemas vectoriales del virus de la vaccinia y el virus del canario se han utilizado ya en diversas vacunas híbridas experimentales y en la vacunación antirrábica de animales salvajes. Otros vectores considerados para esta aplicación son los retrovirus, los adenovirus y el virus del herpes simple atenuados.

La administración de una nueva vacuna de **virus infeccioso defectuoso de ciclo único (DISC)** permitiría inmunizar a un sujeto, pero tan sólo se completaría un ciclo de replicación vírica. Este método se basa en el cultivo de un virus portador de una deleción de un gen esencial en células que expresan el gen que ha de «complementar» el defecto vírico. En la vacunación con esta preparación, la progenie del virus infecta al organismo anfitrión y produce un solo ciclo de virus nuevos (suficiente para conseguir la inmunización, pero no para que el nuevo virus pueda replicarse).

Se están desarrollando **vacunas de subunidades** obtenidas por técnicas de ingeniería genética mediante la clonación de genes que codifican proteínas inmunogénicas en vectores bacterianos y eucarióticos. Las principales dificultades para el desarrollo de este tipo de vacunas son las siguientes: 1) la identificación de la subunidad o del inmunógeno peptídico adecuados que proporcionarán la respuesta de anticuerpos protectores y la respuesta deseada de linfocitos T, y 2) lograr presentar el antígeno en su conformación correcta. Una vez identificado, es posible aislar, clonar y expresar el gen en bacterias o levaduras para poder así producir grandes cantidades de estas proteínas. Se ha logrado ya clonar los genes de los siguientes inmunógenos protectores: el antígeno de superficie de la hepatitis B *(en uso)*, la pro teína de envoltura gp120 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hemaglutinína del virus de la gripe, el antígeno G del virus de la rabia y la glucoproteína D del virus del herpes simple y se han producido sus proteínas en células bacterianas o eucariotas para su aplicación (o potencial aplicación) como vacunas de subunidades. Asimismo, ciertos estudios animales han obte-

nido resultados prometedores con la utilización de una «partícula semejante a un virus» (VLP) ensamblada a partir de las proteínas de la cápside de papilomavirus obtenida por ingeniería genética.

Las **vacunas de subunidades peptídicas** están formadas por *epítopos específicos* de proteínas microbianas que ocasionan la aparición de anticuerpos neutralizables o incluso una respuesta de los linfocitos T. Para producir este tipo de respuesta, el péptido debe contener las secuencias que se unen a las proteínas CPH I o CPH II (complejo principal de histocompatibilidad de tipo I o II) para su presentación y reconocimiento por linfocitos T con el fin de suscitar una respuesta inmunitaria. Por otra parte, la inmunogenicidad del péptido se puede reforzar a través de su unión por un enlace covalente a una pro teína portadora (p. ej., toxoide tetánico o hemocianina) o a un péptido inmunológico capaz de presentar de manera específica el epítopo para obtener la respuesta inmunitaria más apropiada. Sin duda, en el futuro se desarrollarán mejores vacunas conforme se vayan conociendo en mayor medida los mecanismos de presentación de antígenos y la interacción de antígenos específicos con los receptores de linfocitos T.

Igualmente, se está investigando la posible utilización como vacunas de **anticuerpos antiidiotipo.** Este tipo de anticuerpos reconoce la región variable de un anticuerpo antivírico monoclonal, el cual es semejante a un molde del epítopo vírico. El anticuerpo antiidiotipo remeda el epítopo vírico original como si hubiera adoptado su forma de dicho molde. Por tanto, la vacunación con un anticuerpo antiidiotipo o con el péptido vírico se traduciría en la producción de anticuerpos semejantes.

Se están estudiando moléculas **coadyuvantes** destinadas a potenciar la inmunogenicidad y orientar la respuesta de las vacunas a una respuesta de tipo TH1 o TH2. Entre ellos figuran algunos activadores de receptores tipo *toll*, como CpG oligodesoxinucleótido, derivados del lípido A del lipopolisacárido, citocinas y liposomas, entre otros.

Las **vacunas de ADN** pueden resultar ventajosas en la vacunación contra agentes infecciosos que requieren la participación de las respuestas humoral y de los linfocitos T, pero que no se pueden incluir. Este método se basa en la clonación del gen de una proteína que provoca respuestas protectoras en un plásmido que permita la expresión de la misma en células eucarióticas. Se inyecta el ADN desnudo en el músculo o la piel del receptor de la vacuna, tras lo cual las células captan el ADN y se expresa el gen clonado para producir la proteína y presentarla al sistema inmunitario para suscitar respuestas TH1 y TH2. El desarrollo de una vacuna de ADN es más sencillo que el de otros tipos de vacunas.

Con la aparición de las nuevas tecnologías, debería ser posible obtener vacunas contra agentes infecciosos como *Streptococcus mutans* (para prevenir la caries dental), los virus del herpes, el VIH y parásitos como *Plasmodium falciparum* (paludismo) y *Leishmania*. De hecho, una vez identificado el inmunógeno protector adecuado y logrado el aislamiento del gen que lo codifica, debería ser posible obtener una vacuna contra prácticamente cualquier agente infeccioso.

CUADRO 15-1. Propiedades para considerar a un microorganismo buen candidato para el desarrollo de una vacuna

Los microorganismos causan enfermedades significativas
El microorganismo se encuentra en forma de un solo serotipo
Los anticuerpos bloquean la infección o la propagación sistémica
El microorganismo no posee un potencial oncogénico
La vacuna es termoestable, por lo que puede transportarse a las zonas endémicas

Programas de vacunación

Un programa de vacunación eficaz puede ahorrar millones de dólares en asistencia sanitaria. Un programa de este tipo no ofrece tan sólo protección a cada una de las personas vacunadas frente a la infección y la aparición de enfermedad, sino que también reduce el número de personas susceptibles en la población general, con lo que en definitiva se previene la propagación del agente infeccioso en ella. Aunque la vacunación puede constituir el método más adecuado para proteger a las personas frente a una infección, no se pueden desarrollar vacunas frente a todos los agentes infecciosos, ya que se trata de un proceso laborioso y caro. En el cuadro 15-1 se muestran las consideraciones a tener en cuenta en la elección de un candidato para desarrollar un programa vacunal.

La viruela natural se eliminó gracias a un programa de vacunación eficaz, puesto que el virus era un buen candidato para ese programa; el virus existía en forma de un solo serotipo, las personas infectadas siempre presentaban síntomas y la vacuna era relativamente benigna y estable. Sin embargo, su eliminación fue el resultado de la colaboración concertada por parte de la OMS y centros sanitarios de todo el mundo. Por otra parte, el rinovirus constituye un ejemplo de un candidato poco adecuado para el desarrollo de una vacuna puesto que la enfermedad vírica no es grave y el número de serotipos es excesivamente alto para que la vacunación tenga éxito. En el cuadro 15-2 se presentan los problemas junto a diversos aspectos prácticos relacionados con el desarrollo de una vacuna.

Desde el punto de cada sujeto, la vacuna ideal debería conferir una inmunidad segura y de por vida frente a la infección y no debería asociarse a la aparición de efectos secundarios graves. Los factores que influyen en el éxito de un programa de vacunación engloban no sólo la composición de la vacuna, sino también la cronología, el lugar y las condiciones de administración.

En la figura 15-2 se muestran las pautas de vacunación recomendadas en la población pediátrica. Los lactantes de-

CUADRO 15-2. Problemas relacionados con la utilización de las vacunas

En ocasiones, las vacunas de virus atenuados pueden convertirse en formas virulentas
La interferencia con otros microorganismos puede prevenir la infección producida por una vacuna de virus atenuados; por ejemplo, la rubéola impide la replicación del virus de la poliomielitis
La administración de una vacuna de virus atenuados a un individuo inmunodeprimido puede poner en riesgo su vida
Pueden aparecer efectos vacunales secundarios, como reacciones alérgicas y de hipersensibilidad al antígeno, al material no microbiano de la vacuna y a posibles contaminantes (p. ej., huevos)
Alto precio del desarrollo de la vacuna y de los seguros de responsabilidad a los que debe hacer frente el fabricante obteniendo un rendimiento económico muy limitado
Es difícil controlar mediante vacunación las infecciones producidas por microorganismos que tienen numerosos serotipos

ben recibir las vacunas de la difteria, el toxoide tetánico y tos ferina acelular (DtaP), así como las vacunas inactivadas de Hib y la poliomielitis. La vacuna inactivada de la hepatitis A puede administrarse tanto siguiendo esta pauta como en etapas más tardías de la vida (en adultos con riesgo de contraer la infección). La vacuna de la hepatitis B se recomienda durante el primer año de vida y también en etapas posteriores. Las vacunas triple vírica y de la varicela-zóster se administran a los 2 años de edad, cuando ha madurado la respuesta inmunitaria del niño y han desaparecido los anticuerpos maternos. Igualmente, en etapas posteriores de la vida es preciso administrar dosis de refuerzo de las vacunas inactivadas y la vacuna de virus atenuado del sarampión. Los adultos deben recibir las vacunas contra *S. pneumonías* (neumococo), el virus de la gripe, el virus de la rabia, el virus de la hepatitis B y otras enfermedades, en función de la ocupación laboral, el tipo de viajes que deban realizar y otros factores de riesgo que puedan incrementar su susceptibilidad frente a agentes infecciosos específicos.

PREGUNTAS

1. ¿Por qué se utiliza una vacuna de virus inactivados, y no de virus atenuados, frente a las siguientes enfermedades: rabia, gripe, tétanos, hepatitis B, infección por *H. influenzae B,* difteria, poliomielitis y tos ferina?
2. El tétanos se trata mediante vacunación pasiva y se previene mediante vacunación activa. Compare la naturaleza y la función de cada una de estas terapias.
3. Mientras la vacuna de virus inactivado de la poliomielitis se administra por vía intramuscular, la vacuna de virus atenuados de la poliomielitis se administra por vía oral. ¿En qué difieren la evolución de la respuesta inmunitaria y las inmunoglobulinas producidas como respuesta a cada vacuna? En una persona vacunada a través de cada una de estas vacunas, ¿qué paso de la infección por poliovirus se inhibe?
4. ¿Por qué no se han desarrollado programas de vacunación a gran escala para las infecciones por rinovirus, virus del herpes simple y virus sincitial respiratorio?
5. Describa los efectos beneficiosos a nivel de la salud pública y personal que justifican el desarrollo de los siguientes programas de vacunación: sarampión, parotiditis, rubéola, poliomielitis, viruela, tétanos y tos ferina.

Bibliografía

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Statements available online at www.cdc.gov/nip/acip.
Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Immunization information page, available online at www.cdc.gov.
Conrad DA, Jensen HB: New and improved vaccines, *Postgrad Med* 100:113-127, 1996.
HillDR: Immunizations, *Infecí* Dis *Clin North Am* 6:291,1992.
National Coalition for Adult Immunization, online at www.nfld.org/ncai/
Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines,* ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
Vaccination information statements, available online at www.immunize.org/vis.
Vaccines: National Insititue of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) fact sheet, available online at www.niaid.nih/gov/publications/vaccine.htm.
World Health Organization: Diseases and vaccines, available online at www.who.int/vaccines-diseases/index.html.

SECCIÓN III

Principios generales del diagnóstico de laboratorio

CAPÍTULO 16

Principios y aplicaciones microscópicos

La verdadera complejidad de nuestro entorno no comenzó a apreciarse hasta que se observaron por primera vez los microorganismos a través de la lente del microscopio. Efectivamente, el uso del microscopio ha ayudado a definir las relaciones entre los diversos microorganismos, desde los virus más pequeños formados por unas pocas proteínas y un mínimo de información genética hasta parásitos multicelulares de casi 10 metros de longitud.

En general, la microscopía se utiliza en microbiología con dos propósitos básicos: la detección inicial de microorganismos y la identificación preliminar o definitiva de los mismos. El examen microscópico de muestras clínicas se utiliza para detectar células bacterianas, elementos micóticos, parásitos (huevos, larvas o formas adultas) e inclusiones víricas presentes en las células infectadas. Las propiedades morfológicas características se pueden utilizar para la identificación preliminar de la mayoría de las bacterias y se utilizan para la identificación de muchos hongos y parásitos. La detección microscópica de microorganismos teñidos con anticuerpos marcados con tinciones fluorescentes u otros marcadores ha demostrado ser muy útil para la identificación específica de un gran número de virus y bacterias. Se han empleado cinco métodos microscópicos generales (cuadro 16-1).

Métodos microscópicos

MICROSCOPÍA DE CAMPO BRILLANTE (LUZ)

Los componentes básicos de los microscopios ópticos consisten en una fuente de luz que se utiliza para iluminar la muestra colocada en un portaobjetos, un condensador que se emplea para enfocar la luz sobre la muestra y dos sistemas de lentes **(lentes del objetivo** y **lentes oculares)** que se usan para aumentar la *imagen de ¡a muestra. En la microscopía de campo brillante, la muestra se visualiza por transiluminación dejando pasar la luz a través del condensador hacia la muestra. Posteriormente,* la imagen se aumenta en primer lugar a través de las lentes del objetivo y a continuación por las lentes oculares. El aumento total de la imagen es el producto de los aumentos logrados de las lentes del objetivo y ocular. Habitualmente se utilizan tres lentes del objetivo diferentes: de bajo aumento (xlO), las cuales se pueden utilizar para obtener una visión general de la muestra; de alto aumento en seco (x40), las cuales se emplean para detectar microorganismos de gran tamaño, como parásitos u hongos filamentosos, y de inmersión en aceite (xlOO), las cuales se usan para observar bacterias, levaduras (hongos en estadio de célula única) y detalles morfológicos de microorganismos y células más grandes. Las lentes oculares pueden aumentar en mayor medida la imagen (generalmente, entre 10 y 15 veces).

La limitación del microscopio de campo brillante es la resolución de la imagen (es decir, la capacidad de distinguir que dos objetos están separados y no son uno solo). El **poder de resolución** de un microscopio está determinado por la longitud de onda de la luz utilizada para iluminar la muestra y el ángulo de incidencia de la luz en la lente objetivo (conocido como **apertura numérica).** El poder de resolución es mayor cuando se interpone una capa de aceite entre la lente objetivo (por lo general, una lente xlOO) y la muestra, ya que el aceite reduce la dispersión óptica. Los mejores microscopios de campo brillante tienen un poder de resolución de, aproximadamente, 0,2 um, lo que permite visualizar la mayoría de las bacterias, pero no los virus. Aunque casi todas las bacterias y los microorganismos de mayor tamaño se pueden visualizar mediante la microscopía de campo brillante, los **índices de refracción** de los microorganismos y del trasfondo son similares. Por tanto, los microorganismos se deben teñir para poder observarlos o se debe emplear un método alternativo.

MICROSCOPÍA DE CAMPO OSCURO

Las mismas lentes del objetivo y oculares utilizadas en los microscopios de campo brillante se utilizan en los microscopios de

CUADRO 16-1. Métodos microscópicos

Microscopía de campo brillante (luz)	Microscopía de fluorescencia
Microscopía de campo oscuro	Microscopía electrónica
Microscopía de contraste de fase	

campo oscuro; sin embargo, se incluye un **condensador** especial que impide que la luz transmitida ilumine directamente la muestra. Únicamente la luz oblicua y diseminada alcanza la muestra y pasa al interior de los sistemas de lentes, lo que hace que se vea iluminada brillantemente contra un trasfondo negro. La ventaja de este método radica en la mejora significativa del poder de resolución del microscopio de campo oscuro en comparación con el de campo brillante (es decir, 0,02 mm frente a 0,2 mrn), lo que permite detectar bacterias extremadamente delgadas, como *Treponema pallidum* (el agente etiológico de la sífilis), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y especies del género *Leptospira* (leptospirosis). La desventaja de este método es la imposibilidad de estudiar la estructura interna de los microorganismos debido a que la luz pasa alrededor en lugar de a través de ellos.

MICROSCOPÍA DE CONTRASTE DE FASE

La microscopía de contraste de fase permite examinar los detalles internos de los microorganismos. En esta modalidad, la longitud de onda de un haz sale de la «fase» en relación con el otro haz de luz (es decir, el haz que se mueve a través del material más denso sufre un retraso mayor que el otro haz) a medida que los haces paralelos de luz atraviesan objetos de diferentes densidades. Por medio del uso de **anillos** en el condensador y las lentes del objetivo, las diferencias de fase se amplifican de manera que la luz en fase se ve más brillante que la luz fuera de fase. Esto crea una imagen tridimensional del microorganismo o la muestra que permite un análisis más detallado de las estructuras internas.

MICROSCOPÍA DE FLUORESCENCIA

Algunos compuestos, llamados **fluorocromos,** pueden absorber la luz ultravioleta o ultraazul de longitud de onda más corta y emitir energía a una mayor longitud de onda visible. Aunque algunos microorganismos muestran una fluorescencia natural **(autofluorescencia),** en la microscopía de fluorescencia se suelen teñir los microorganismos con pigmentos fluorescentes y posteriormente se examinan con un microscopio de fluorescencia diseñado para este fin. El microscopio utiliza una lámpara de mercurio a alta presión, halógena o de vapor de xenón que emite una luz de longitud de onda más corta que la emitida por los microscopios convencionales de campo brillante. Se emplea una serie de filtros para bloquear el calor generado por la lámpara, eliminar la luz infrarroja y seleccionar la longitud de onda adecuada para excitar el fluorocromo. La luz que emite el fluorocromo se amplifica después por medio de lentes del objetivo y oculares tradicionales. Los microorganismos y las muestras teñidas con fluorocromos presentan un aspecto brillante sobre un trasfondo negro, aunque los colores varían en función del fluorocromo elegido. El contraste entre el microorganismo y el trasfondo es lo suficientemente importante para llevar a cabo un cribado rápido de la muestra con baja amplificación, y posteriormente examinar el material con una amplificación mayor tras haber detectado la fluorescencia.

MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA

A diferencia de otras formas de microscopía, en los microscopios electrónicos se utilizan **espirales magnéticos** (en lugar de lentes) para dirigir un haz de electrones desde un filamento de tungsteno a través de una muestra y hacia una pantalla. La amplificación y la resolución mejoran de forma notable como consecuencia de la aplicación de luz de una longitud de onda mucho más corta. Esta técnica permite observar partículas víricas individuales (en lugar de cuerpos de inclusión víricos). Normalmente, las muestras están teñidas o recubiertas de iones metálicos con el fin de crear contraste. Se distinguen dos tipos de microscopio electrónico: el **microscopio de transmisión de electrones,** en el cual los electrones, como la luz, atraviesan directamente la muestra, y el **microscopio electrónico de barrido,** en el cual los electrones rebotan en la superficie de la muestra con un cierto ángulo para generar una figura tridimensional.

Métodos de examen

Las muestras clínicas o las suspensiones de microorganismos se pueden colocar en un portaobjetos de cristal para ser examinadas al microscopio (es decir, examen directo de una muestra en fresco). Aunque este método permite visualizar microorganismos y material celular de gran tamaño, con frecuencia resulta difícil analizar detalles internos. La microscopía de contraste de fase es capaz de superar algunas de estas limitaciones. Por otra parte, la muestra o el microorganismo se puede teñir a través de diversos métodos (tabla 16-1).

EXAMEN DIRECTO

Los métodos de examen directo son los sistemas más sencillos de preparación de muestras para su examen microscópico. La muestra se puede suspender en agua o suero fisiológico **(preparación en fresco),** se puede mezclar con álcali para disolver el material de trasfondo **(método del hidróxido de potasio [KOH])** o bien se puede mezclar con una combinación de álcali y una tinción de contraste (p. ej., **azul de lactofenol, yodo).** Los pigmentos tiñen de manera inespecífica el material celular, lo que incrementa el contraste con el trasfondo y permite llevar a cabo un examen detallado de las estructuras. Una variante es el **método de la tinta china,** en la cual la

TABLA 16-1. Preparaciones y tinciones microscópicas utilizadas en el laboratorio de microbiología clínica

Método de tinción	Principio y aplicaciones
Examen directo	
Examen en fresco	Preparación no teñida, examinada con microscopía de campo brillante, de campo oscuro o de contraste de fase
KOH al 10%	Se usa el KOH para disolver el material proteico y facilitar la detección de elementos fúngicos que no son afectados por soluciones alcalinas fuertes. Se pueden agregar pigmentos, como el azul de algodón de lactofenol, para aumentar el contraste entre los elementos fúngicos y el fondo
Tinta china	Modificación del procedimiento de KOH, en el cual se agrega tinta china como material de contraste. El pigmento se utiliza principalmente para detectar especies de *Cryptococcus* en el líquido cefalorraquídeo y en otros líquidos corporales. La cápsula polisacárida de las especies de *Cryptococcus* no se tiñe, creando un halo alrededor de la célula de levadura
Yodo de Lugol	Se agrega yodo a las preparaciones húmedas de muestras parasitológicas para reforzar el contraste de las estructuras internas. Facilita la diferenciación entre amebas y leucocitos del anfitrión
Tinciones diferenciales	
Tinción de Gram	Es la tinción usada más comúnmente en los laboratorios de microbiología. Constituye el criterio básico para separar los grandes grupos de bacterias (es decir, grampositivas, gramnegativas). Después de la fijación de la muestra en un portaobjetos de cristal (por calentamiento o tratamiento con alcohol), esta se expone a cristal violeta y después se agrega yodo para formar un complejo con el pigmento principal. Durante la decoloración con alcohol o acetona, las bacterias grampositivas retienen el complejo, mientras que los microorganismos gramnegativos lo pierden; se añade saponina como contracolorante, que es retenido por los microorganismos gramnegativos (de ahí su color rojo). El grado en que cada microorganismo retiene la tinción depende del organismo, las condiciones de cultivo y la habilidad para la tinción del microscopista
Tinción de hematoxilina férrica	Utilizada para la detección e identificación de protozoos fecales. Los huevos y larvas de helmintos retienen demasiada tinción y se identifican más fácilmente con una preparación en fresco
Tinción de metenamina argéntica	Se usa generalmente en laboratorios de histología más que en laboratorios de microbiología, sobre todo para la detección de elementos fúngicos en tejidos, aunque se pueden detectar otros microorganismos, como bacterias. La tinción con plata requiere habilidad debido a que una tinción no específica puede hacer que las muestras sean Ininterpretables
Tinción de azul O de toluidina	Se usa principalmente para la detección de organismos de *Pneumocystis* en muestras respiratorias. Los quistes se tiñen de un color entre azul rojizo y violeta oscuro, sobre un fondo azul claro. La tinción de fondo se elimina por sulfatación. Las células de levadura se tiñen y son difíciles de distinguir de las células de *Pneumocystis.* Los trofozoítos no se tiñen. Muchos laboratorios han sustituido esta tinción por tinciones fluorescentes específicas
Tinción tricrómica	Es una alternativa a la hematoxilina férrica para la tinción de protozoos. Los protozoos tienen citoplasmas de color entre verde azulado y violeta, y núcleos y cuerpos de inclusión de color entre rojo y rojo purpúreo; el fondo de la muestra es verde
Tinción de Wright-Giemsa	Se utiliza para detectar parásitos sanguíneos, cuerpos de inclusión de virus y clamidias, y especies de *Borrelia, Toxoplasma, Pneumocystis* y *Rickettsia.* Es una tinción policromática que contiene una mezcla de azul de metileno, azur B y eosina Y. La tinción Giemsa combina azul de metileno y eosina. Los iones de eosina están cargados negativamente y tiñen los componentes básicos de las células de color entre naranja y rosa, mientras que otros pigmentos tiñen las estructuras celulares acidas en varios tonos entre azul y violeta. Los trofozoítos de los protozoos tienen núcleos rojos y citoplasmas de color azul verdoso; las levaduras intracelulares y los cuerpos de inclusión generalmente se tiñen de azul; las rickettsias, las clamidias y las especies de *Pneumocystis* se tiñen de violeta
Tinciones acidorresistentes	
Tinción de Ziehl-Neelsen	Se utiliza para teñir micobacterias, así como otros microorganismos acidorresistentes. Los microorganismos se tiñen con carbolfucsina básica y resisten la decoloración con soluciones ácido-base. El fondo se tiñe para contrastar con azul de metileno. Los microorganismos se ven rojos sobre un fondo azul claro. La captación de la carbolfucsina requiere el calentamiento de la muestra (tinción acidorresistente en caliente)
Tinción de Kinyoun	Tinción acidorresistente en frío (no requiere calentamiento). Basada en el mismo principio que la tinción de Ziehl-Neelsen
Tinción auramina-rodamina	Basada en el mismo principio que otras tinciones acidorresistentes, excepto que se usan pigmentos fluorescentes (auramina y rodamina) para la tinción principal, y el permanganato de potasio (agente fuertemente oxidante) es la tinción de contraste e inactiva los pigmentos de fluorocromo no fijados. Los microorganismos tienen una fluorescencia verde amarillenta sobre un fondo negro

(Continúa)

TABLA 16-1. Preparaciones y tinciones microscópicas utilizadas en el laboratorio de microbiología clínica *(cont.)*

Método de tinción	Principio y aplicaciones
Tinción acidorresistente modificada	Se usa un agente decolorante débil con cualquiera de las tres tinciones acidorresistentes enumeradas. Mientras que las micobacterias son fuertemente acidorresistentes, otros microorganismos se tiñen más débilmente (p. ej., *Nocardia, Rhodococcus, Tsukamurella, Gordonia, Cryptosporídium, Isospora, Sarcocystis* y *Cyclospora).* Estos microorganismos se pueden teñir más fácilmente utilizando un agente decolorante débil. Los microorganismos que requieren esta tinción se denominan parcialmente acidorresistentes
Tinciones fluorescentes	
Tinción naranja de acridina	Se utiliza para la detección de bacterias y hongos en muestras clínicas. El pigmento se intercala en el ácido nucleico (nativo y desnaturalizado). Con pH neutro, las bacterias, los hongos y el material celular se tiñen de naranja rojizo. Con pH ácido (4), las bacterias y los hongos se mantienen de color naranja rojizo, pero el material de fondo se tiñe de amarillo verdoso
Tinción auramina-rodamina	Igual que las tinciones acidorresistentes
Tinción blanca de calcofiuor	Se utiliza para detectar elementos fúngicos y especies de *Pneumocystis.* La tinción se une a la celulosa y a la quitina de las paredes celulares. El microscopista puede mezclar el pigmento con KOH. (Muchos laboratorios han sustituido la tinción tradicional de KOH por esta tinción)
Tinción directa con anticuerpos fluorescentes	Se acoplan anticuerpos (monoclonales o policlonales) con moléculas fluorescentes. La unión específica a un microorganismo es detectada por la presencia de fluorescencia microbiana. Esta técnica ha demostrado ser útil para detectar o identificar muchos microorganismos (p. ej., *Streptococcus pyogenes, Bordetella, Francisella, Legionella, Chlamydia, Cryptosporídium* y *Giardia,* virus de la gripe, virus herpes simple). La sensibilidad y la especificidad de la prueba están determinadas por el número de microorganismos presentes en la muestra y la calidad de los anticuerpos utilizados en los reactivos

KOH, hidróxido de potasio.

tinta oscurece el trasfondo en lugar de la célula. Este método se utiliza para detectar cápsulas alrededor de los microorganismos, como la levadura *Cryptococcus* (el pigmento no tiñe la cápsula, de modo que crea un halo claro alrededor de la célula de levadura), y constituye un método rápido para la detección e identificación preliminar de este importante hongo.

TINCIONES DIFERENCIALES

Se utilizan diversas tinciones diferenciales para teñir cada tipo de microorganismo o componente del material celular. La **tinción de Gram** es la más conocida y utilizada de forma generalizada, y constituye el fundamento de la clasificación fenotípica de las bacterias. Las levaduras también se pueden teñir con este método (son grampositivas). Las tinciones con hematoxilina **férrica** y tricrómica son de gran valor para la identificación de protozoos parásitos, mientras que la tinción de **Wright-Giemsa** se utiliza para identificar parásitos sanguíneos y otros microorganismos seleccionados. Las tinciones como la de plata de metenamina y el azul O de toluidina se han sustituido en gran medida por tinciones diferenciales o de fluorescencia dotadas de mayor sensibilidad o más simples desde el punto de vista técnico.

TINCIONES ACIDORRESISTENTES

Se utilizan, al menos, tres tinciones acidorresistentes diferentes, cada una de las cuales se basa en la retención por algunos microorganismos de una tinción primaria incluso al ser expuestos a fuertes agentes decolorantes, como mezclas de ácidos y alcoholes. El método de Ziehl-Neelsen es el más antiguo, pero requiere el calentamiento de la muestra durante el procedimiento de tinción. En la actualidad, muchos laboratorios han sustituido este método por la tinción acidorresistente en frío **(método de Kinyoun)** o la tinción con fluorocromo **(método auramina-rodamina).** Sin embargo, se prefiere el método del fluorocromo debido a que permite examinar rápidamente una gran área de la muestra simplemente buscando microorganismos fluorescentes sobre un trasfondo negro. Algunos microorganismos son parcialmente acidorresistentes, y tan sólo retienen la tinción primaria cuando se decoloran con una solución débilmente acida. Esta propiedad es característica de unos pocos microorganismos (véase tabla 16-1), lo que hace que tenga una cierta utilidad en su identificación preliminar.

TINCIONES FLUORESCENTES

La tinción acidorresistente con auramina-rodamina es un ejemplo concreto de una tinción fluorescente. Se han utilizado muchos otros pigmentos fluorescentes para teñir muestras. Por ejemplo, la **tinción de naranja de acridina** se puede emplear para teñir bacterias y hongos, y el **blanco de calcoflúor** tiñe la quitina presente en las paredes celulares de los hongos. La tinción de naranja de acridina tiene unas aplicaciones más bien limitadas, mientras la tinción blanca de calcofiuor ha sustituido a la tinción de hidróxido de potasio. Otro procedimiento consiste en el análisis de las muestras con anticuerpos específicos marcados con pigmentos fluorescentes **(tinciones con anticuerpos fluorescentes).** La presencia de microorganismos fluorescentes constituye un método rápido para la detección e identificación del microorganismo.

PREGUNTAS

1. Explique los principios en los que se basa la microscopia de campo brillante, de campo oscuro, de contraste de fase, de fluorescencia y electrónica. Proporcione un ejemplo de utilización de cada uno de estos métodos.
2. Enumere ejemplos de exámenes microscópicos directos, tinciones diferenciales, tinciones acidorresistentes y tinciones fluorescentes.

Bibliografía

Chapin K, Murray P: Reagents, stains, and media. In Murray P et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.
Murray P, Shea Y: *ASMpocket guide to clinical microbiology,* ed. 3, Washington. 2004, American Society for Microbiology.



Diagnóstico molecular

Al igual que las pruebas que quedan en la escena del crimen, el ácido desoxirribonucleico (ADN), el ácido ribonucleico (ARN) o las proteínas de un agente infeccioso de una muestra clínica se pueden utilizar para ayudar a identificarlo. En muchos casos el agente se puede detectar e identificar de este modo, aunque no se haya podido aislar o detectar por medios inmunológicos. Se están desarrollando nuevas técnicas y aplicaciones de las ya existentes para el análisis de los agentes infecciosos.

Las ventajas de las técnicas moleculares radican en su sensibilidad, su especificidad y su seguridad. Desde el punto de vista de la seguridad, estas técnicas no requieren el aislamiento del agente infeccioso y se pueden llevar a cabo en muestras o extractos fijados químicamente (inactivados). Debido a su sensibilidad, permiten detectar muestras muy diluidas de ADN microbiano en un tejido, aunque el agente no se esté replicando ni produciendo otros indicios de infección. Estas técnicas permiten distinguir cepas basándose en las diferencias de sus genotipos (es decir, imitantes), lo cual resulta especialmente útil para distinguir cepas resistentes a los agentes antivíricos, las cuales pueden diferir en un único nucleótido.

Detección de material genético microbiano

ANÁLISIS ELECTROFORÉTICO DEL ADN Y POLIMORFISMO DE LONGITUD DE FRAGMENTOS DE RESTRICCIÓN

La estructura del genoma y la secuencia genética constituyen dos características fundamentales para la distinción de la familia, el tipo y la cepa de un microorganismo. Se pueden distinguir cepas específicas de los microorganismos a partir de su ADN o ARN, o por los fragmentos de ADN obtenidos cuando esta molécula es atacada por endonucleasas de restricción específicas **(enzimas de restricción).** Las enzimas de restricción reconocen secuencias concretas de ADN que tienen una estructura palindrómica, como en el ejemplo siguiente:

G *A A T T C* Secuencia de reconocimiento EcoRl
C *T T A A* *G* y escisión

Las regiones de ADN reconocidas por las distintas endonucleasas de restricción difieren en su secuencia, longitud y frecuencia de aparición. Como resultado de ello, las diferentes endonucleasas de restricción escinden el ADN de una muestra en diferentes sitios y dan lugar a fragmentos de diferentes longitudes. La escisión de diferentes muestras de ADN con una endonucleasa de restricción también puede generar fragmentos de longitudes diferentes. Las diferencias en la longitud de los fragmentos de ADN entre las diferentes cepas de un microorganismo específico producidas por la restricción con una o más endonucleasas de restricción se denomina **polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción** (PLFR).

Los fragmentos de ADN o ARN de diferentes tamaños o estructuras se pueden distinguir por su movilidad electroforética en un gel de agarosa o poliacrilamida. Las diferentes formas de la misma secuencia de ADN y las diferentes longitudes de ADN se mueven a través de la estructura laberíntica de un gel de agarosa a distintas velocidades, lo que permite su separación. El ADN se puede visualizar mediante su tinción con bromuro de etidio. Los fragmentos más pequeños (con menos de 20.000 pares de bases), como los de los plásmidos bacterianos o los virus, se pueden separar y distinguir a través de métodos electroforéticos normales. Los fragmentos más grandes, como los de bacterias enteras, únicamente se pueden separar utilizando una técnica electroforética especial denominada electroforesis en gel en campo pulsado.

El PLFR resulta de utilidad, por ejemplo, para distinguir las distintas cepas del virus del herpes simple (VHS). La comparación de los patrones de restricción del ADN de las endonu-

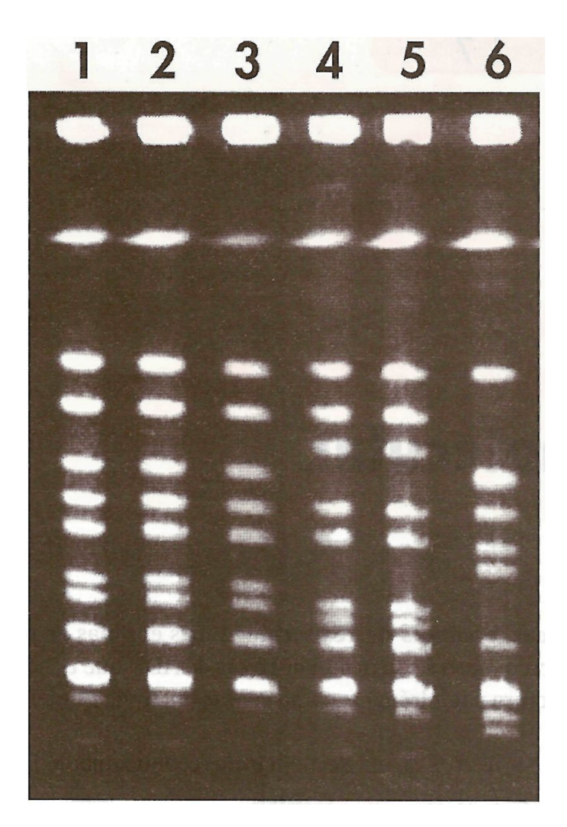


FIGURA 17-1. Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de ADN de cepas bacterianas separadas por electroforesis en gel en campo pulsante. Las columnas 1 a 3 muestran ADN digerido por la endonucleasa de restricción Sma 1 aislado de dos miembros de una familia con fascitis necrosante y de su médico (faringitis). Las columnas 4 a 6 son de cepas de *Streptococcus pyogenes* no relacionadas. (Por cortesía del Dr. Joe DiPersio, Akron, Ohio.)

cleasas de restricción de diferentes virus aislados puede identificar un patrón de transmisión vírica de una persona a otra o bien permitir diferenciar el VHS-1 del VHS-2. El PLFR también se ha utilizado para demostrar la diseminación de una cepa de *Streptococcus* productora de fascitis necrosante de un paciente a otro paciente, un técnico de urgencias y los médicos del departamento de urgencias (figura 17-1).

SONDAS GENÉTICAS

Las **sondas de ADN** se pueden utilizar de manera semejante a los anticuerpos, como herramientas sensibles y específicas para detectar, localizar y cuantificar secuencias de ácidos nucleicos específicos en muestras clínicas (figura 17-2). La especificidad y la sensibilidad de las técnicas basadas en sondas de ADN permiten detectar especies o cepas de un agente infeccioso, incluso en ausencia de proliferación o replicación.

Las sondas de ADN se sintetizan a través de métodos químicos o bien se obtienen por clonación de fragmentos genómicos específicos o de un genoma vírico completo en vectores bacterianos (plásmidos, cósmidos). La copias de ADN de los virus de ARN se fabrican por medio de una transcriptasa inversa retrovírica y luego se clonan en estos vectores. Tras llevar a cabo

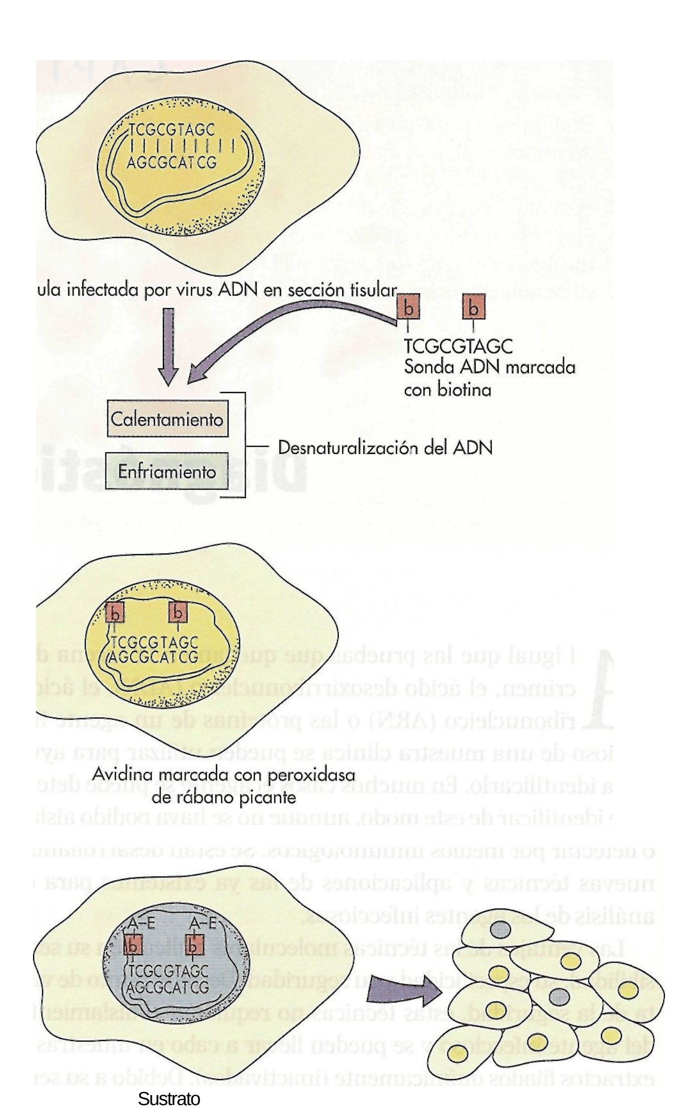


FIGURA 17-2. Análisis con sonda de ADN de células infectadas por virus. Estas células se pueden localizar en secciones de tejidos histológicamente preparados utilizando sondas ADN de tan sólo nueve nucleótidos o plásmidos bacterianos que contengan el gen vírico. Se agrega a la muestra una sonda ADN marcada. En este caso, la sonda ADN está marcada con timidina modificada con biotina, pero también se pueden usar agentes radiactivos. La muestra se calienta para desnaturalizar el ADN y se enfría para permitir que la sonda se hibride con la secuencia complementaria. Se agrega avidina marcada con peroxidasa de rábano picante para que se una a la biotina de la sonda. Se agrega el sustrato adecuado para colorear los núcleos de las células infectadas por virus. A, adenina; b, biotina; C, citosina; G, guanina.

tratamientos químicos o térmicos para «fundir» (separar) las cadenas de ADN de la muestra, se agrega la sonda de ADN y se permite su **hibridación** (unión) a la secuencia idéntica o casi idéntica de la muestra. Es posible modificar la **exactitud** (la necesidad de una correspondencia exacta de la secuencia) de la interacción con el fin de detectar secuencias relacionadas o distinguir cepas diferentes (mutantes). Las sondas de ADN se marcan con nucleótidos radiactivos o modificados por métodos químicos (p. ej., uridina biotinilada) con el objeto de detectarlas y cuantiflcarlas. La aplicación de una sonda de ADN marcada con biotina permite emplear un nucleótido fluores-

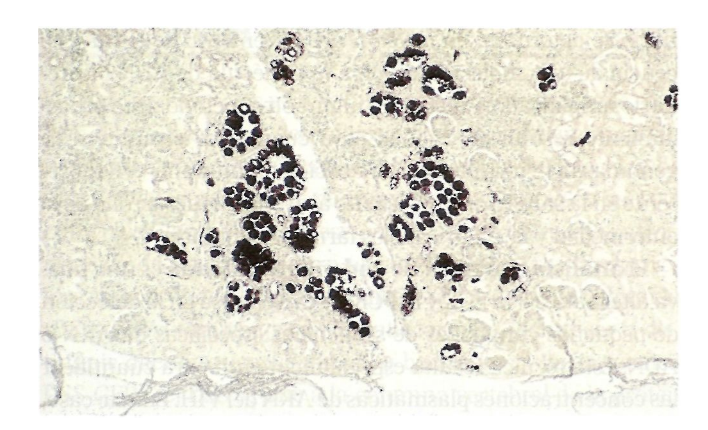


FIGURA 17-3. Localización *in situ* de una infección por citomegalovirus (CMV) utilizando una sonda genética. La infección por CMV de los túbulos renales de un riñon se localiza con una sonda ADN específica para CMV marcada con biotina y se visualiza por medio de la conversión del sustrato con avidina conjugada con peroxidasa de rábano picante de manera similar al enzimoinmunoanálisis. (Por cortesía de Donna Zabel, Akron, **Ohio.)**

cente o una molécula de avidina o estreptavidina (una proteína que se une fuertemente a la biotina) marcada enzimáticamente para detectar ácidos nucleicos víricos en una célula de manera similar a la localización de un antígeno por inmunofluorescencia indirecta o enzimoinmunoanálisis.

Las sondas de ADN son capaces de detectar secuencias genéticas específicas en muestras tisulares de biopsia fijadas y permeabilizadas por **hibridación *in situ*.** La localización de células infectadas por citomegalovirus (figura 17-3) o por papilomavirus por hibridación *in situ* es una opción más conveniente que los medios inmunológicos de detección y representa el único sistema comercializado de detección de papilomavirus. Actualmente se dispone en los comercios de un gran número de sondas víricas y de equipos de reactivos para detectar partículas víricas.

Se pueden detectar secuencias de ácidos nucleicos específicos en extractos de una muestra clínica aplicando un pequeño volumen del extracto en un filtro de nitrocelulosa **(transferencia puntual)** y después aplicando una sonda de ADN vírico específico marcado sobre el filtro. Otra posibilidad es la transferencia del patrón de restricción por endonucleasas de restricción separado electroforéticamente a un filtro de nitrocelulosa (transferencia de **Southern:** hibridación de sonda ADN:ADN) para después identificar la secuencia específica por hibridación con una sonda genética específica y su movilidad electroforética característica. Se puede detectar de forma semejante el ARN separado mediante electroforesis (transferencia de **Northern:** hibridación de sonda ARN:ADN) y fijado a un filtro de nitrocelulosa.

La **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** amplifica copias simples de ADN vírico varios millones de veces y constituye una de las técnicas más modernas de análisis genético (figura 17-4). Se incuba la muestra con dos oligómeros cortos de ADN, denominados **cebadores,** los cuales contienen unas secuencias complementarias a las de los extremos de una

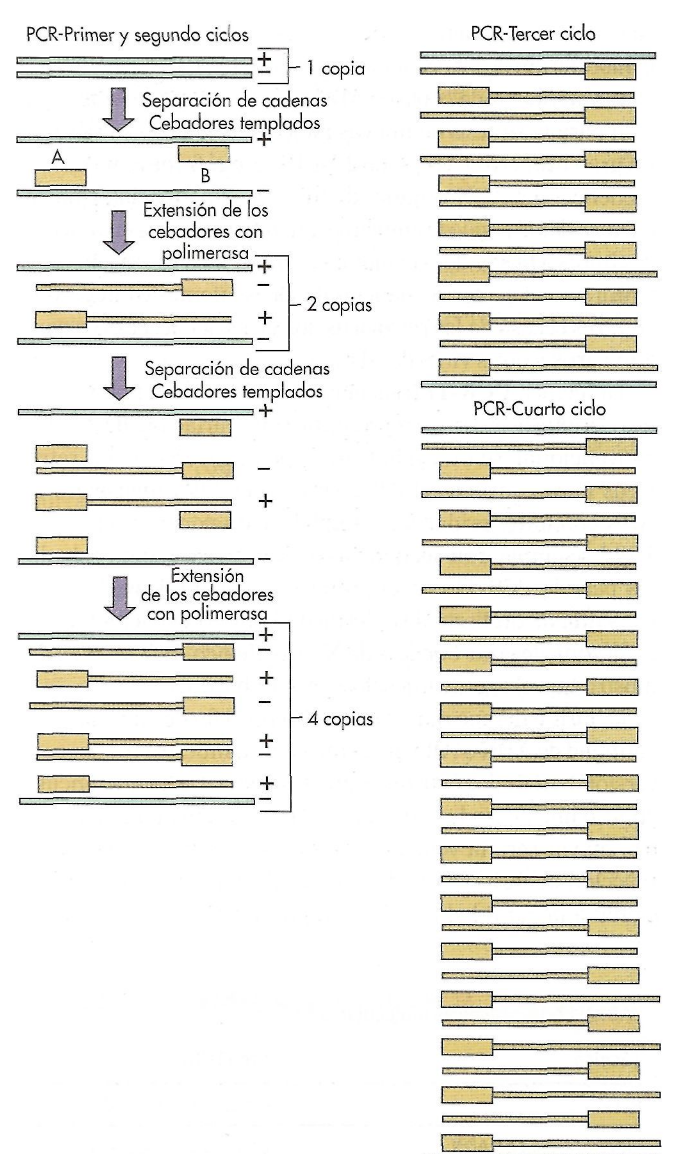


FIGURA 17-4. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta técnica es un medio rápido de amplificar una secuencia conocida de ADN. Se mezcla una muestra con una polimerasa de ADN estable térmicamente, un exceso de trifosfatos de desoxirribonucleótidos y dos oligómeros de ADN **(cebadores)** que complementan los extremos de la secuencia diana que debe ser amplificada. La mezcla se calienta para desnaturalizar el ADN y después se enfría para permitir la unión de los cebadores al ADN diana y la extensión de los cebadores por la polimerasa. El ciclo se repite de 20 a 40 veces. Después del primer ciclo sólo se amplifica la secuencia enmarcada por los cebadores. En la técnica **PCR-TI** también se puede amplificar el ARN después de su conversión en ADN por la transcriptasa inversa. A y B, oligómeros ADN utilizados como cebadores; + y -, cadenas de ADN. (Modificado de Blair GE, Blair Zadjel ME: *Biochem Educ;* 20:87-90,1992.)

secuencia genética conocida del ADN completo, una polimerasa de ADN dotada de estabilidad térmica (Taq u otra polimerasa obtenida a partir de bacterias termofilicas), nucleótidos y tampones. Los oligómeros se hibridan con la secuencia apropiada de ADN y actúan como cebadores para la actuación de la polimerasa, la cual copia ese segmento de ADN. Posteriormente se calienta la muestra con el propósito de desnaturalizar el ADN

(separar las cadenas de la doble hélice) y se enfría para permitir la hibridación de los cebadores con el nuevo ADN formado en el ciclo anterior. Cada copia de ADN se convierte en un nuevo patrón para la síntesis de nuevas moléculas. El proceso se repite un gran número de veces (de 20 a 40) con el fin de amplificar la secuencia del ADN original de manera exponencial. Una secuencia diana se puede amplificar un millón de veces en unas pocas horas a través de este método. Esta técnica es especialmente útil para detectar secuencias de virus latentes e integrados, como es el caso de los retrovirus, los virus del herpes, los papilomavirus y otros virus de ADN.

La técnica **PCR-TI** (reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa) representa una variación de la PCR convencional, se utiliza la transcriptasa inversa de los retrovirus para convertir el ARN vírico o el ARN mensajero en ADN con anterioridad a su amplificación por PCR. En el año 1993 se emplearon secuencias de hantavirus como cebadores para la PCR-TI con el propósito de identificar el agente causante de un brote de enfermedad pulmonar hemorrágica en la zona de Four Corners de Nuevo México. Esta técnica demostró que el agente infeccioso era un hantavirus.

La PCR a tiempo real se concibió con el fin de cuantificar la cantidad de ADN o ARN presente en una muestra tras su conversión a ADN por la transcriptasa inversa. De forma sencilla, cuanto mayor sea la cantidad de ADN presente en una muestra, mayor será la velocidad de síntesis de nuevo ADN en la reacción de PCR, ya que la cinética de la reacción es proporcional a la cantidad de ADN. La producción de ADN bicatenario se determina en función del incremento de la fluorescencia de una molécula unida a la molécula de ADN bicatenario amplificado o mediante algún otro método. Este procedimiento resulta de utilidad para cuantificar el número de genomas del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) presente en la sangre de un paciente al evaluar el desarrollo de la enfermedad y la eficacia de los fármacos antivíricos.

El **análisis con ADN de cadena ramificada** es una nueva alternativa a la PCR y la PCR-TI y se emplea en la detección de pequeñas cantidades de secuencias específicas de ARN o ADN. Esta técnica resulta especialmente útil para cuantificar las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH. En este caso, el plasma se incuba en un tubo especial que está revestido de una secuencia corta de ADN complementario (ADNc) capaz de capturar el ARN vírico. Se agrega otra secuencia de ADNc para que se una a la muestra, pero este ADN está unido a una cadena ADN artificialmente ramificada. Cada rama es capaz de iniciar una señal detectable durante la prueba, de forma que se amplifica la señal de la muestra inicial.

Se han comercializado equipos de reactivos que emplean variaciones de las técnicas descritas en los párrafos precedentes para detectar, identificar y cuantificar distintos microorganismos. La capacidad de determinar de forma rápida secuencias de ADN permite identificar ciertas bacterias, como las nocardias y las micobacterias de crecimiento lento, a través de la secuenciación del gen del ARN ribosomal 16S o de algunos genes de mantenimiento, como el gen de la proteína de *shovk* térmico.

TABLA 17-1. Técnicas moleculares

Técnica	Propósito	Ejemplos clínicos
PLFR	Comparación de ADN	Epidemiología molecular, cepas de VHS-1
Electroforesis de ADN	Comparación de ADN	Diferencias en las cepas de virus (hasta 20.000 bases)
Electroforesis en gel en campo pulsante	Comparación de ADN (trozos grandes de ADN)	Comparaciones entre cepas de estreptococos
Hibridación *in situ*	Detección y localización de secuencias de ADN en tejidos	Detección de virus ADN que no se están replicando (p. ej., citomegalovirus, papllomavirus humano)
Transferencia puntual	Detección de secuencias de ADN en solución	Detección de ADN vírico
Transferencia de Southern	Detección y caracterización de secuencias de ADN por su tamaño	Identificación de cepas víricas específicas
Transferencia de Northern	Detección y caracterización de secuencias de ARN por su tamaño	Identificación de cepas víricas específicas
PCR	Amplificación de muestras muy diluidas de ADN	Detección de virus ADN
PCR-TI	Amplificación de muestras muy diluidas de ARN	Detección de virus ARN
PCR a tiempo real	Cuantificación de muestras muy diluidas de ADNyARN	Cuantificación del genoma de VIH: carga vírica
ADN de cadena ramificada	Amplificación de muestras muy diluidas de ADN o de ARN	Cuantificación de virus ADN y ARN
DSS-GEPA	Separación de proteínas por su peso molecular	Epidemiología molecular del VHS

DSS-GEPA, electroforesis con dodecil sulfato sódico en gel de poliacrilamida; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PCR-TI, reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa; PtFR, polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción; VHS, virus del herpes simple.

Detección de proteínas

En algunos casos, los virus y otros agentes infecciosos se pueden detectar a través del hallazgo de ciertas enzimas características o proteínas específicas. Por ejemplo, la detección de una actividad enzimática de transcriptasa inversa en suero o cultivo celular indica la presencia de un retrovirus. El patrón proteico de un virus u otro agente formado tras la electroforesis con dodecil sulfato sódico en gel de poliacrilamida (DSS-GEPA) también se puede utilizar para identificar y distinguir diferentes cepas víricas o bacterianas. En la técnica DSS-GEPA, el DSS se une a la columna vertebral de la proteína para generar una estructura peptídica uniforme y una relación entre la longitud y la carga del péptido, de forma que la movilidad de la proteína en el gel presenta una relación inversamente proporcional al logaritmo de su peso molecular. Por ejemplo, los patrones de proteínas de VHS separadas por técnicas electroforéticas se pueden utilizar para distinguir diferentes tipos y cepas de VHS-1 y VHS-2. Se pueden emplear anticuerpos con el fin de identificar proteínas específicas separadas por DSS-GEPA utilizando una técnica de transferencia de Western (véase capítulo 51). Las técnicas moleculares empleadas para identificar agentes infecciosos se resumen en la tabla 17-1.

Bibliografía

DiPersio JR et al: Spread of serious disease-producing M3 clones of group A *Streptococcus* among family members and health careworkers, *Clin Infecí Dis* 22:490-495, 1996.

Forbes BA, Weissfeld AS, Sahm DF: *Baily and Scott's diagnostic microbiology,* ed 11, St Louis, 2002, Mosby.

Fredericks DN, Relman DA: Application of polymerase chain reaction to the diagnosis of infectious diseases, *Clin Infecí Dis* 29:475-486,1999.

Murray PR: *ASM pocket guide to clinical microbiology,* ed 2, Washington, 1998, American Society for Microbiology.

Specter S, Hodinka RL, Young SA: *Clinical virology manual,* ed 3, Washington, 2000, ASM Press.

Strauss JM, Strauss EG: *Víruses and human disease,* San Diego, Academic Press, 2002.



CAPÍTULO 18

Diagnóstico serológico

Las técnicas inmunológicas se utilizan para detectar, identificar y cuantiñcar antígenos en muestras clínicas, así como para evaluar la respuesta humoral frente a la infección y los antecedentes de exposición a agentes infecciosos de un individuo. La especificidad de la interacción antígeno-anticuerpo y la sensibilidad de muchas de las técnicas inmunológicas las convierten en unas poderosas herramientas de laboratorio (tabla 18-1). En la mayoría de los casos se puede emplear la misma técnica para evaluar el antígeno y el anticuerpo. Dado que el diseño de un gran número de pruebas serológicas pretende obtener un resultado positivo o negativo, la cuantificación de la potencia de un anticuerpo se obtiene en forma de **título.** El título de un anticuerpo se define como la dilución más baja de una muestra que mantiene una actividad detectable.

Anticuerpos

Los anticuerpos se pueden utilizar como herramientas sensibles y específicas para detectar, identificar y cuantiñcar los antígenos de un virus, una bacteria o un parásito. Los anticuerpos específicos se pueden obtener del suero de pacientes convalecientes (p. ej., anticuerpos antivíricos) o bien se pueden preparar en animales. Estos anticuerpos son **policlonales;** es decir, son preparaciones heterogéneas de anticuerpos que pueden reconocer numerosos epítopos en un único antígeno. Los anticuerpos **monoclonales** reconocen epítopos individuales en un antígeno. Se han comercializado anticuerpos monoclonales frente a algunos antígenos, especialmente para antígenos de superficie de linfocitos.

El desarrollo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales revolucionó la ciencia de la inmunología. Por ejemplo, la especificidad de estos anticuerpos ha permitido identificar subgrupos de linfocitos (p. ej., linfocitos T CD4 y CD8) y antígenos de superficie de células linfocíticas. Los anticuerpos monoclonales son los productos de células híbridas generadas por la fusión y clonación de células esplénicas de ratón inmunizado y células mielomatosas, como consecuencia de lo cual se produce un hibridoma. El mieloma inmortaliza a los linfocitos B espíemeos productores de anticuerpos. *Cada clon de hibridoma es una fábrica de una molécula de anticuerpo,* y genera *un anticuerpo monoclonal que reconoce sólo un epítopo.* Los anticuerpos monoclonales también se preparan a través de técnicas de ingeniería genética.

Las ventajas de los anticuerpos monoclonales radican en la posibilidad de restringir su especificidad a un único epítopo antigénico y de preparación en cultivos tisulares a «escala industrial». Una importante desventaja de los anticuerpos monoclonales se debe a su excesiva especificidad, de manera que es posible que un anticuerpo monoclonal específico para un epítopo de un antígeno vírico de una cepa no sea capaz de detectar cepas diferentes de ese mismo virus.

Métodos de detección

Los complejos antígeno-anticuerpo se pueden detectar directamente por técnicas de precipitación o marcando el anticuerpo con una sonda radiactiva, fluorescente o enzimática, o indirectamente por la medición de una reacción frente al anticuerpo, como la fijación del complemento. *La mayoría de los procedimientos de detección e identificación de antígenos también se pueden utilizar para evaluar concentraciones de anticuerpos desde el punto de vista serológico.*

TÉCNICAS DE PRECIPITACIÓN E INMUNODIFUSIÓN

Se pueden distinguir los complejos antígeno-anticuerpo específicos y las reacciones cruzadas mediante técnicas de inmunoprecipitación. Dentro de un intervalo limitado de concentración tanto de antígenos como de anticuerpos denominado

TABLA 18-1. Técnicas inmunológicas seleccionadas

Técnica	Objetivo	Ejemplos clínicos
Inmunodifusión doble de Ouchterlony	Detectar y comparar antígenos y anticuerpos	Antígenos y anticuerpos fúngicos
Inmunofluorescencia	Detección y localización de antígenos	Antígenos víricos en biopsia (rabia, virus herpes simple)
Enzimoinmunoanálisis (EIA)	Igual que la inmunofluorescencia	Igual que para la inmunofluorescencia
Citometría de flujo con inmunofluorescencia	Análisis de la población de células antígeno-positivas	Inmunofenotipificación
Enzimoinmunoanálisis de absorción (ELISA)	Cuantificación de antígeno y anticuerpo	Antígeno vírico (rotavirus); anticuerpo vírico (anti-VIH)
Transferencia de Western	Detección de anticuerpos específicos de antígeno	Confirmación de seropositividad anti-VIH
Radioinmunoanállsis (RÍA)	Igual que ELISA	Igual que ELISA
Fijación del complemento	Cuantificación del título de anticuerpos específicos	Anticuerpos fúngicos, víricos
Inhibición de la hemaglutinación	Título de anticuerpos antivíricos, serotipo de cepa vírica	Seroconversión de la cepa actual de gripe; identificación de gripe
Aglutinación con látex	Cuantificación y detección de antígeno y anticuerpo	Factor reumatoide; antígenos fúngicos; antígenos estreptocócicos

VIH, virus de la ¡nmunodeficiencia humana.

zona de equivalencia, el anticuerpo entrecruza el antígeno con un complejo excesivamente grande para permanecer en solución que termina por precipitar. Esta técnica se basa en la naturaleza multivalente de las moléculas de anticuerpo (p. ej., la inmunoglobulina [Ig] G posee dos zonas de unión al antígeno). Los complejos antígeno-anticuerpo son solubles a unas relaciones de concentración de antígeno con respecto a anticuerpo situadas por encima y por debajo de la concentración de equivalencia.

Varias técnicas de inmunodifusión incorporan el concepto de equivalencia para determinar la identidad de un antígeno o la presencia de un anticuerpo. La **inmunodifusión radial simple** se puede utilizar para detectar y cuantiflcar un antígeno. En esta técnica, el antígeno se coloca en un pocilio y se permite que difunda en un agar que contenga anticuerpo. Cuanto mayor sea la concentración del antígeno, más lejos difundirá hasta alcanzar la equivalencia con el anticuerpo en el agar y precipitará en forma de anillo alrededor del pocilio.

La técnica de **inmunodifusión doble de Ouchterlony** se aplica para determinar las relaciones existentes entre diferentes antígenos, como se muestra en la figura 18-1. En esta técnica se colocan soluciones de antígeno y anticuerpo en pocilios separados abiertos en agar y se permite que difundan uno hacia el otro para establecer los gradientes de concentración de cada sustancia. En la zona en la que las concentraciones alcanzan la equivalencia se forma una línea visible de precipitación (véase figura 18-1). Basándose en este patrón de líneas de precipitación, esta técnica también se emplea para determinar si las muestras son idénticas, si comparten alguno, pero no todos, los epítopos (identidad parcial), o bien si se trata de muestras diferentes. Esta técnica se usa para detectar anticuerpos de antígenos micóticos (p. ej., especies de *Histoplasma*, especies de *Blastomyces*, coccidioidomicosis).

En otras técnicas de inmunodifusión, el antígeno se puede separar por electroforesis en agar para después reaccionar con el anticuerpo (inmunoelectroforesis), se puede transferir por medio de electroforesis a agar que contenga anticuerpos (electroforesis «en cohete») o bien el antígeno y el anticuerpo se pueden colocar el antígeno y el anticuerpo en pocilios separados y permitir que se desplacen electroforéticamente el uno hacia el otro (contrainmunoelectroforesis).

Inmunoanálisis para antígenos asociados a células (inmunohistología)

Los antígenos existentes en la superficie o el interior de la célula se pueden detectar por **inmunofluorescencia** o **enzimoinmunoanálisis (EIA). En** la **inmunofluorescencia directa** una molécula fluorescente se une de forma covalente al anticuerpo (p. ej., anticuerpo antivírico de conejo marcado con isotiocianato de fluoresceína). En la **inmunofluorescencia indirecta** se utiliza un segundo anticuerpo fluorescente específico para el anticuerpo primario (p. ej., anticuerpo de cabra anticonejo marcado con isotiocianato de fluoresceína) con el fin de detectar el anticuerpo antivírico primario y localizar el antígeno (figuras 18-2 y 18-3). En el EIA, una enzima como la peroxidasa de rábano picante o la fosfatasa alcalina se conjugan con el anticuerpo y convierten un sustrato en un cromóforo para marcar el antígeno. Otra

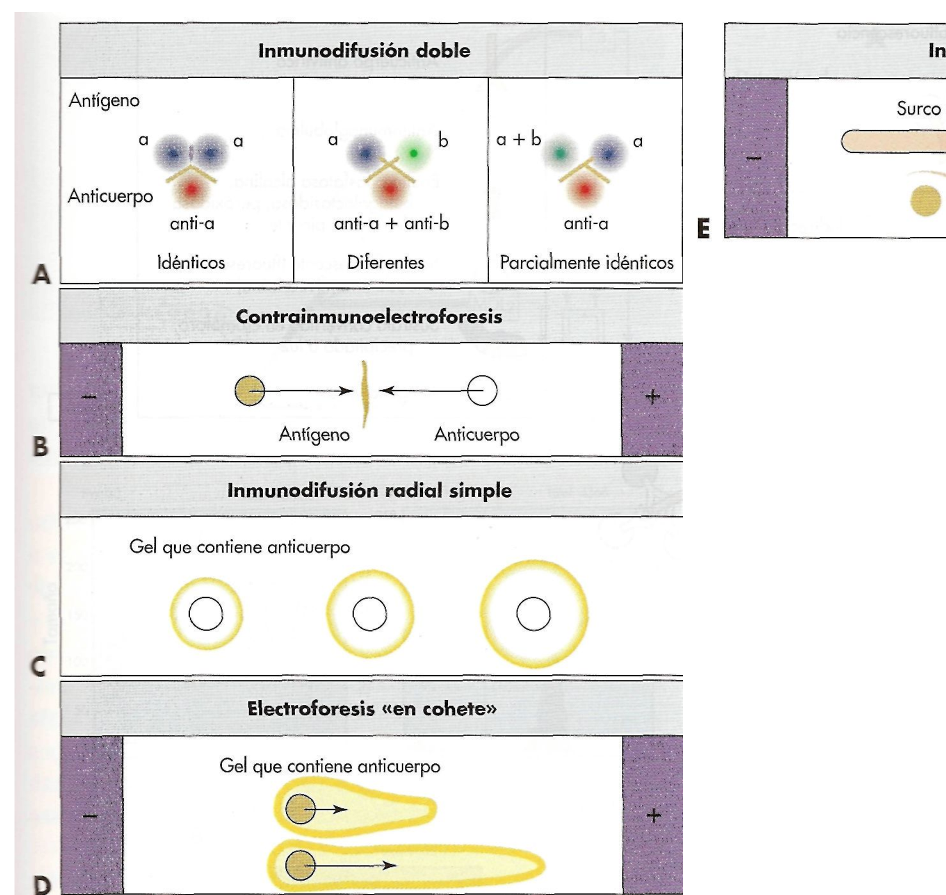


FIGURA **18-1.** Análisis de antígenos y anticuerpos por inmunoprecipitación. La precipitación de la proteína se produce en el punto de equivalencia, en el cual el anticuerpo multivalente forma grandes complejos con el antígeno. A Inmunodifusion doble de Ouchterlony. El antígeno y el anticuerpo difunden desde pocilios, se encuentran y forman una línea de precipitación. Si se colocan antígenos idénticos en pocilios adyacentes, la concentración de antígenos entre ellos se duplica y no se produce precipitación en esta región. Si se utilizan diferentes antígenos, se producen dos líneas diferentes de precipitación. Si una muestra comparte antígeno pero no es idéntico, se producirá una única línea para la totalidad del antígeno. B. Contrainmunoelectroforesis. Esta técnica es similar al método de Ouchterlony, pero el movimiento del antígeno es facilitado por electroforesis. C Inmunodifusion radial simple. Esta técnica implica la difusión del antígeno en un gel que contiene anticuerpos. Los anillos de precipitación indican -eacción inmunitaria y el área del anillo es proporcional a la concentración del antígeno. D. Electroforesis «en cohete». Los antígenos se separan por electroforesis en un gel de agar que contiene anticuerpos. La longitud del «cohete» indica la concentración del antígeno. E. Inmunoelectroforesis. Se coloca el antígeno en un pocilio y se separa por electroforesis. Después se coloca anticuerpo en un surco y se forman líneas de precipitación a medida que el antígeno y el anticuerpo difunden el uno hacia el otro.

posibilidad es la localización de un anticuerpo modificado por la unión de una molécula de **biotina** (la vitamina) por su gran afinidad de unión a moléculas de avidina o estreptavidina. Una molécula fluorescente o una enzima pueden modificar la molécula de avidina o estreptavidina con el fin de facilitar su detección. Estas técnicas son útiles para el análisis de muestras de biopsias tisulares, células sanguíneas y células de cultivo.

El **citómetro de flujo** se puede utilizar para analizar la inmunofluorescencia de células en suspensión y es especialmente útil para identificar y cuantificar linfocitos (inmunofenotipificación). La citometría de flujo emplea un láser para excitar el anticuerpo fluorescente unido a la célula y determinar el tamaño de esta por medio de determinaciones de la dispersión de luz. Las células fluyen a través del láser a velocidades de más de 5000 células por segundo y el análisis se efectúa por métodos electrónicos. El **separador de células activadas por fluorescencia (SCAF)** es un citómetro de flujo que también puede aislar subpoblaciones específicas de células para su crecimiento en cultivo tisular basándose en su tamaño e inmunofluorescencia.

Los datos obtenidos del citómetro de flujo habitualmente se presentan en forma de histograma con la intensidad de fluorescencia en el eje x y el número de células en el eje *y*, o en forma de un diagrama de puntos en el cual se compara más de un parámetro para cada célula. El citómetro de flujo puede efectuar un análisis diferencial de los leucocitos y comparar poblaciones de linfocitos T CD4 y CD8 de manera simultánea (figura 18-4). La citometría de flujo también resulta de utilidad para analizar el crecimiento celular con posterioridad al marcado fluorescente del ácido desoxirrobonucleico (ADN) y otras aplicaciones de la fluorescencia.

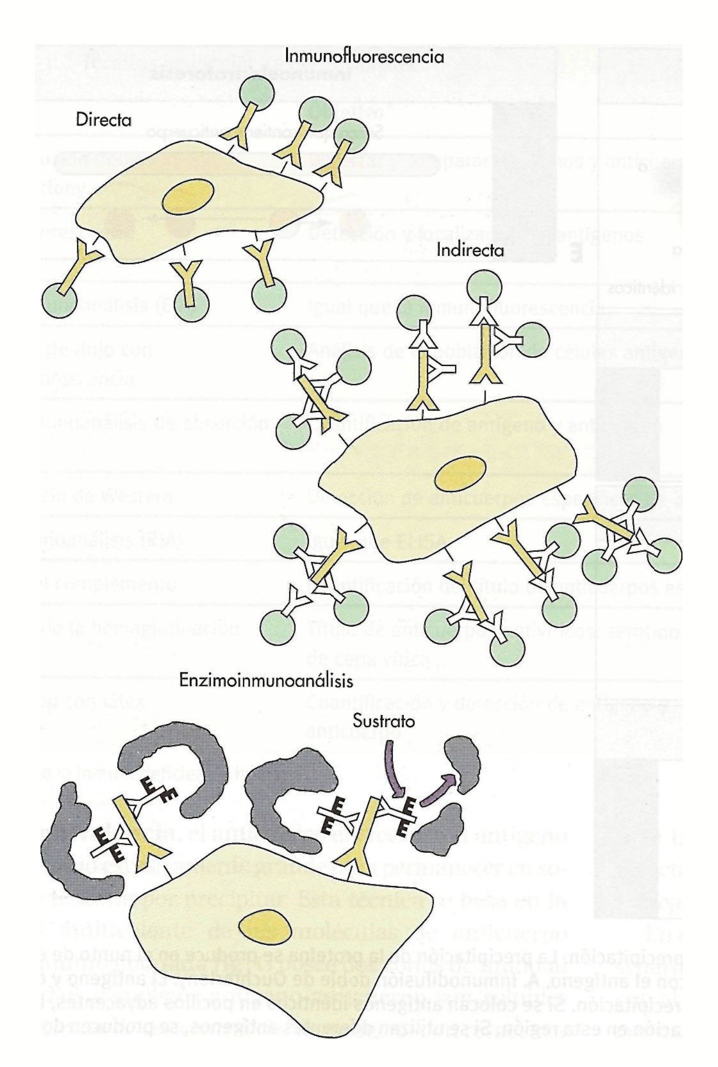




FIGURA 18-2. Inmunofluorescencia e inmunoanálisis enzimático para la localización de antígenos en células. El antígeno se puede detectar por análisis *directo* con anticuerpos víricos modificados de forma covalente con una enzima o una sonda fluorescente, o por análisis *indirecto* utilizando un anticuerpo antivírico y una antiinmunoglobulina modificada químicamente. La enzima convierte el sustrato en un precipitado, cromóforo o luz.

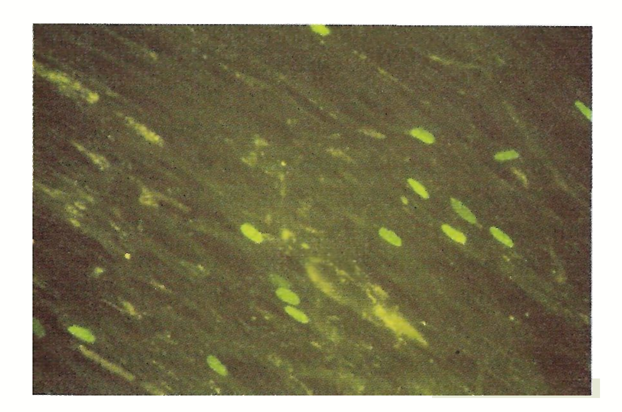


FIGURA 18-3. Localización por inmunofluorescencia de células nerviosas infectadas por virus del herpes simple (VHS) en una sección cerebral de un paciente con encefalitis por herpes. (Tomado de Emond RT, Rowland HAK: *A color atlas ofinfectious diseases,* ed 2, London, 1987, Wolfe.)

Inmunoanálisis para anticuerpos y antígenos solubles

La técnica de **enzimoinmunoanálisis de absorción (ELISA)** utiliza un antígeno inmovilizado en una superficie, una bolita o un filtro de plástico con el objeto de capturar y separar un anticuerpo específico de otros anticuerpos presentes en el suero de un paciente (figura 18-5). El anticuerpo del paciente así fijado se detecta posteriormente por medio de un anticuerpo antihumano unido por un enlace covalente a una enzima (p. ej., peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, |3-galactosidasa). Se cuantifica por espectrofotometría en función de la intensidad del color producido como respuesta a la conversión de un sustrato adecuado por la enzima. Se puede determinar la concentración real del anticuerpo específico por comparación con la reactividad de soluciones estándar de anticuerpos humanos. Las diversas modalidades de los análisis ELISA difieren en la

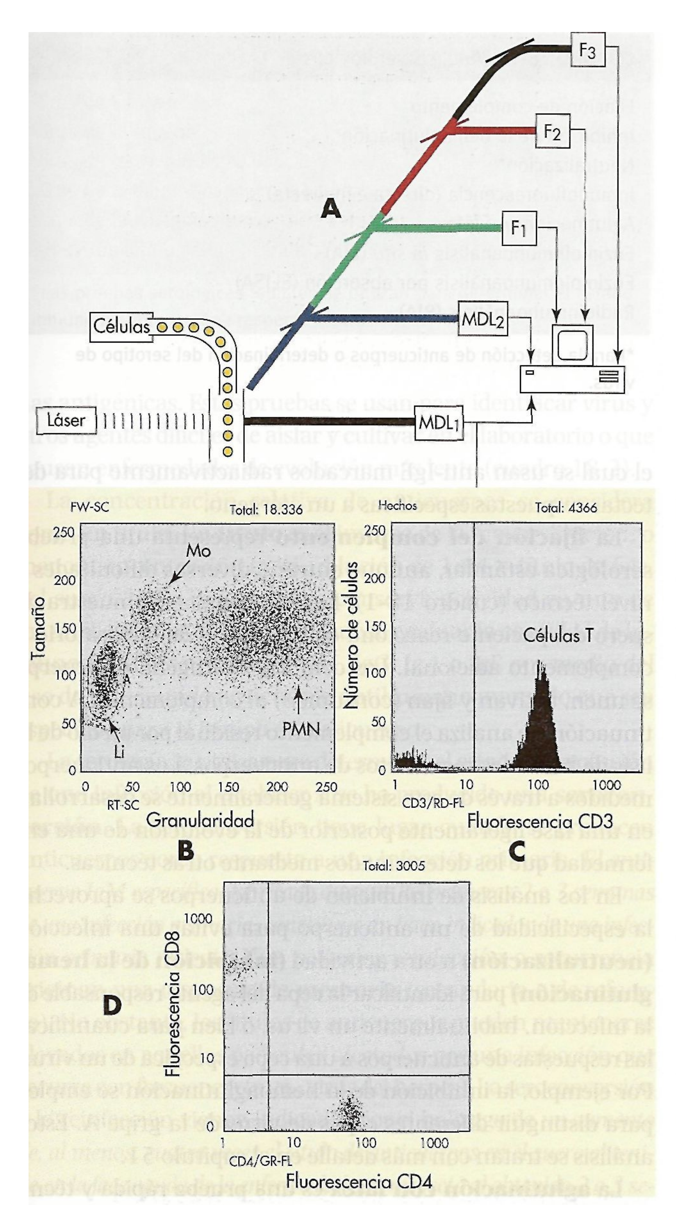


FIGURA 18-4. Citometría de flujo. A El citómetro de flujo evalúa parámetros de las células individuales a medida que las células fluyen a través de un rayo láser a velocidades de más de 5000 por segundo. El tamaño y granularidad de las células se determinan por la dispersión de la luz (DL), y la expresión del antígeno se evalúa por inmunofluorescencia (F), utilizando anticuerpos marcados con diferentes sondas fluorescentes. Los gráficos B a D representan el análisis de linfocitos T de un paciente normal. B. El análisis de dispersión de la luz se utilizó para definir los linfocitos (Li), los monocitos (Mo) y los polimorfonucleares (PMN) (neutrófilos). C. Los linfocitos se analizaron para determinar la expresión de CD3 para identificar linfocitos T (presentados en un histograma). D. Se identificaron linfocitos T CD4 y CD8. Cada punto representa un linfocito T. (Datos facilitados por el Dr. Tom Alexander, Akron, Ohio.)

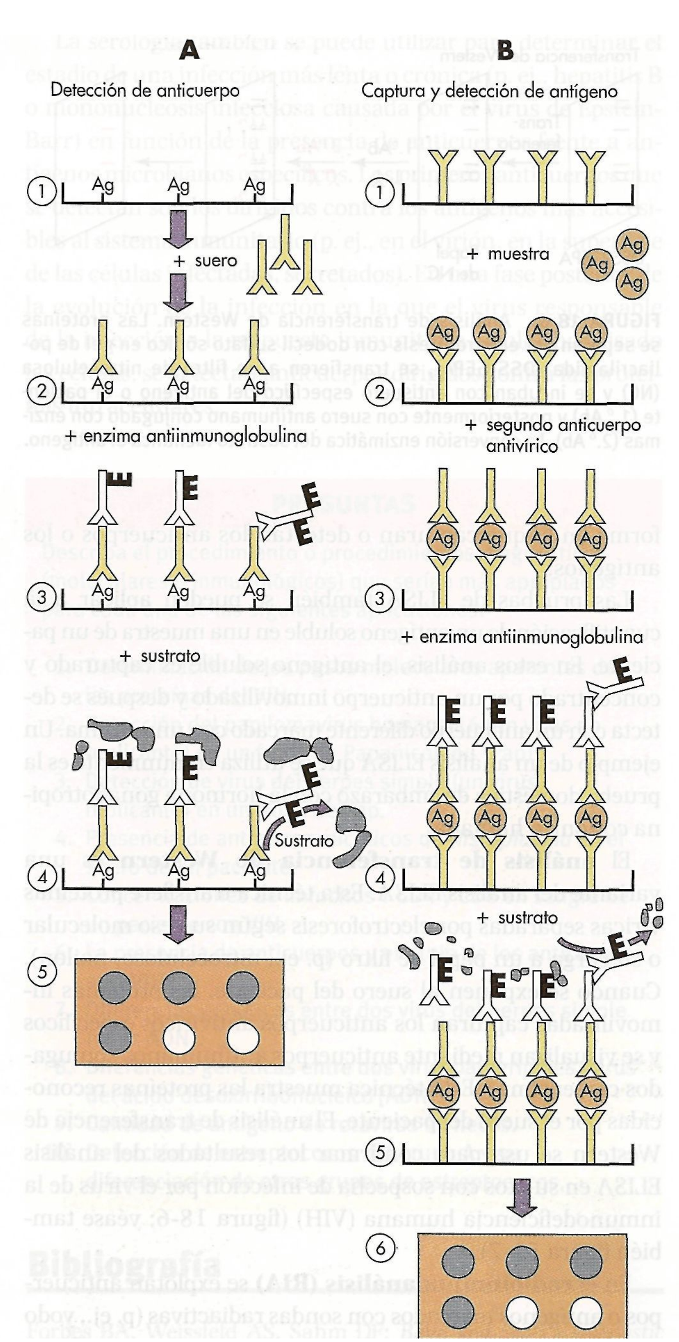


FIGURA 18-5. Enzimoinmunoanálisis para la cuantificación de anticuerpos o antígenos. A Detección de anticuerpos. 1, un antígeno vírico obtenido de células infectadas, viriones o ingeniería genética se fija a la superficie; 2, se agrega suero del paciente y se permite que se una al antígeno, los anticuerpos no fijados se eliminan a través de un lavado; 3, se agrega anticuerpo antihumano conjugado con una enzima y se elimina lavando el anticuerpo no fijado; 4, se agrega un sustrato que se convierte; 5, en cromóforo, precipitado o luz. B. Captura y detección del antígeno. 1, se fija a la superficie un anticuerpo antivírico; 2, se agrega una muestra que contiene antígeno y se elimina por lavado el antígeno no fijado; 3, se agrega un segundo anticuerpo antivírico para detectar el antígeno capturado; 4, se agrega un antígeno humano conjugado con una enzima, se efectúa un lavado y se añade un sustrato; 5, el cual se convierte; 6, en cromóforo, precipitado o luz.

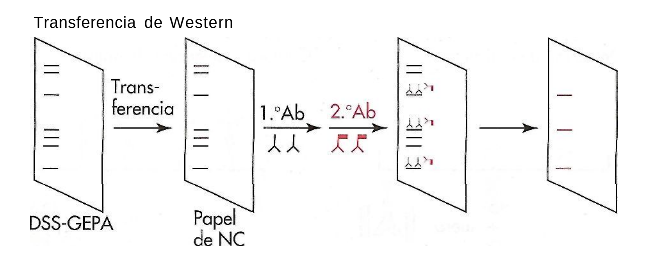


FIGURA 18-6. Análisis de transferencia de Western, tas proteínas se separan por electroforesis con dodecil sulfato sódico en gel de poliacrilamida (DSS-GEPA), se transfieren a un filtro de nitrocelulosa (NC) y se incuban con antisuero específico del antígeno o el paciente (i.° Ab) y posteriormente con suero antihumano conjugado con enzimas (2.° Ab). La conversión enzimática del sustrato identifica el antígeno.

CUADRO 18-1. Análisis serológicos

Fijación de complemento
Inhibición de la hemaglutinación*
Neutralización*
Inmunofluorescencia (directa e indirecta)
Aglutinación con látex
Enzimoinmunoanálisis *in situ* (E1A)
Enzimoinmunoanálisis por absorción (ELISA)
Radioinmunoanálisis (RÍA)

*Para la detección de anticuerpos o determinación del serotipo de virus.

forma en la que capturan o detectan los anticuerpos o los antígenos.

Las pruebas de ELISA también se pueden aplicar a la cuantificación de un antígeno soluble en una muestra de un paciente. En estos análisis, el antígeno soluble es capturado y concentrado por un anticuerpo inmovilizado y después se detecta con un anticuerpo diferente marcado con una enzima. Un ejemplo de un análisis ELISA que se utiliza comúnmente es la prueba doméstica de embarazo con la hormona gonadotropina coriónica humana.

El **análisis de transferencia de Western** es una variante del análisis ELISA. Esta técnica transfiere proteínas víricas separadas por electroforesis según su peso molecular o su carga a un papel de filtro (p. ej., nitrocelulosa, nailon). Cuando se exponen al suero del paciente, las proteínas inmovilizadas capturan los anticuerpos antivíricos específicos y se visualizan mediante anticuerpos antihumanos conjugados con enzimas. Esta técnica muestra las proteínas reconocidas por el suero del paciente. El análisis de transferencia de Western se usa para confirmar los resultados del análisis ELISA en sujetos con sospecha de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (figura 18-6; véase también figura 51-7).

En el **radioinmunoanálisis (RÍA)** se explotan anticuerpos o antígenos marcados con sondas radiactivas (p. ej., yodo 125) para cuantificar complejos antígeno-anticuerpo. El RÍA se puede efectuar como un análisis de captura, como se describió anteriormente para el análisis ELISA, o bien como un análisis de competencia. En un análisis de competencia, los anticuerpos presentes en el suero de un paciente se cuantifican en función de su capacidad de competir con un anticuerpo marcado radiactivamente en el laboratorio y reemplazarlo en los complejos antígeno-anticuerpo. Los complejos antígeno-anticuerpo se precipitan y se separan de los anticuerpos libres y se mide la radiactividad de las dos fracciones. La cantidad de anticuerpos del paciente se cuantifica posteriormente a partir de curvas de referencia ya preparadas utilizando cantidades conocidas del anticuerpo competidor. El análisis radioalergoadsorvente es una variante del RÍA de captura en el cual se usan anti-IgE marcados radiactivamente para detectar respuestas específicas a un alérgeno.

La **fijación del complemento** representa una prueba serológica estándar, aunque entraña diversas dificultades a nivel técnico (cuadro 18-1). En esta prueba, la muestra de suero del paciente reacciona con antígeno del laboratorio y complemento adicional. Los complejos antígeno-anticuerpo se unen, activan y fijan (consumen) al complemento. A continuación, se analiza el complemento residual por medio de la lisis de hematíes recubiertos de anticuerpos. Los anticuerpos medidos a través de este sistema generalmente se desarrollan en una fase ligeramente posterior de la evolución de una enfermedad que los determinados mediante otras técnicas.

En los análisis de inhibición de anticuerpos se aprovecha la especificidad de un anticuerpo para evitar una infección **(neutralización)** u otra actividad **(inhibición de la hemaglutinación)** para identificar la cepa del agente responsable de la infección, habitualmente un virus, o bien para cuantificar las respuestas de anticuerpos a una cepa específica de un virus. Por ejemplo, la inhibición de la hemoaglutinación se emplea para distinguir diferentes cepas de virus de la gripe A. Estos análisis se tratan con más detalle en el capítulo 51.

La **aglutinación con látex** es una prueba rápida y técnicamente simple de detección de un anticuerpo o un antígeno soluble. Los anticuerpos específicos de un virus hacen que las partículas de látex recubiertas de antígenos víricos se agrupen. A la inversa, las partículas de látex recubiertas de anticuerpos se emplean para detectar antígenos víricos solubles. En la hemaglutinación pasiva se utilizan como indicadores eritrocitos modificados antigénicamente en lugar de partículas de látex.

Serología

La respuesta inmunitaria humoral de un paciente proporciona un historial de sus infecciones. La serología se emplea con el fin de identificar el agente responsable de la infección, evaluar la evolución de una infección o determinar la naturaleza de la infección: infección primaria frente a reinfección, aguda frente a crónica. Los datos serológicos de una infección se obtienen a patir del tipo y el título de los anticuerpos y la identidad de las dia-

CUADRO 18-2 Virus diagnosticados por serología*

Virus de Epstein-Barr
Virus de la rubéola
Virus de las hepatitis A, B, C, D y E
Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus de la leucemia humana de linfocitos T
Arbovirus (virus de la encefalitis)

*Las pruebas serológicas también se utilizan para determinar el estado inmune de una persona respecto a otros virus.

ñas antigénicas. Estas pruebas se usan para identificar virus y otros agentes difíciles de aislar y cultivar en el laboratorio o que causan enfermedades de evolución más lenta (cuadro 18-2).

La concentración relativa de anticuerpos se considera como un título. Un **título** es el inverso de la mayor dilución, o menor concentración (p. ej., dilución de 1:64 = título de 64), del suero de un paciente que conserva actividad en uno de los análisis antes descritos. Se puede evaluar la cantidad de inmunoglobulinas reactivas IgM, IgG, IgA o IgE por medio del uso de un segundo anticuerpo antihumano marcado que sea específico para el isotipo de anticuerpo.

La serología se utiliza para determinar el estado de evolución de una infección al establecr si se ha producido una **seroconversión.** La seroconversión tiene lugar cuando se producen anticuerpos como respuesta a una infección primaria. El *anticuerpo IgM específico, fabricado durante las primeras 2o 3 semanas de una infección primaria, constituye un buen indicador de una infección primaría reciente.* Una posterior reinfección o recurrencia originan una respuesta de **memoria** (secundaria o de refuerzo). No obstante, los títulos de anticuerpos pueden mantenerse elevados en aquellos pacientes afectados por una infección que recurre con frecuencia (p. ej., virus del herpes). La seroconversión o la reinfección vienen indicadas por el hallazgo de *un aumento de, al menos, cuatro veces el título de anticuerpos en el suero obtenido en la fase aguda de la enfermedad con respecto al obtenido 2 o 3 semanas más tarde durante la fase de convalecencia.* Debido a la imprecisión inherente a los análisis serológicos basados en diluciones seriadas dobles, la confirmación de la seroconversión se define como un aumento de cuatro veces el título de anticuerpos entre el suero en la fase aguda y el de convalecencia. Por ejemplo, unas muestras con 512 y 1023 unidades de anticuerpo reaccionarían en una dilución de 512, pero no en una de 1024, y ambos resultados serían considerados como títulos de 512. Por otra parte, unas muestras con 1020 y 1030 unidades no son significativamente diferentes, pero serían consideradas como títulos de 512 y 1024, respectivamente.

La serología también se puede utilizar para determinar el estadio de una infección más lenta o crónica (p. ej., hepatitis B o mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr) en función de la presencia de anticuerpos frente a antígenos microbianos específicos. Los primeros anticuerpos que se detectan son los dirigidos contra los antígenos más accesibles al sistema inmunitario (p. ej., en el virión, en la superficie de las células infectadas, secretados). En una fase posterior de la evolución de la infección en la que el virus responsable de la infección o la respuesta inmunitaria celular han lisado las células, se detectan anticuerpos dirigidos contra las proteínas intracelulares.

PREGUNTAS

Describa el procedimiento o procedimientos diagnósticos (moleculares o inmunológicos) que serían más apropiados para cada una de las siguientes aplicaciones:

1. Determinación de los pesos moleculares aparentes de las proteínas del VIH.
2. Detección del papilomavirus humano 16 (un virus no replicante) en un frotis de Papanicolaou (Pap).
3. Detección de virus del herpes simple (un virus replicante) en un frotis de Pap.
4. Presencia de antígenos micóticos de *Histoplasma* en el suero de un paciente.
5. Concentraciones de linfocitos T CD4 y CD8 en sangre de un paciente con VIH.
6. La presencia de anticuerpos y el título de los anticuerpos anti-VIH.
7. Diferencias genéticas entre dos virus del herpes simple (virus ADN).
8. Diferencias genéticas entre dos virus paragripales (virus del ácido desoxirribonucleico [ADN]).
9. Cantidad de antígeno de rotavirus en heces.
10. Detección de estreptococos del grupo A y su diferenciación de otros grupos de estreptococos.

Bibliografía

Forbes BA, Weissfeld AS, Sahm DF: *Baily and Scott's diagnostic microbiology,* ed 11, StLouis, 2002, Mosby.

Murray PR: *ASM pocket guide to clinical microbiology,* Washington, 1996, American Society for Microbiology.

Specter S et al: *Clinical virology manual,* ed 3, Washington, 2000, ASM Press.

Strauss JM, Strauss EG: *Virases and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

SECCIÓN IV

Bacteriología

CAPÍTULO 19

Mecanismos de la patogenia bacteriana

Para la bacteria, el cuerpo humano es un conjunto de nichos ambientales que le proporcionan el calor, la humedad y el alimento necesarios para el crecimiento. Las bacterias han adquirido características genéticas que les permiten entrar (invadir) el ambiente, permanecer en un nicho (adherir o colonizar), lograr el acceso a las fuentes de nutrientes (enzimas degradativas) y evitar las respuestas protectoras inmunitarias y no inmunitarias del organismo anfitrión (p. ej., **cápsula).** No obstante, muchos de los mecanismos que las bacterias utilizan para mantener sus nichos y los productos derivados del crecimiento bacteriano (p. ej., ácidos, gas) producen daños y problemas en el anfitrión humano. Muchos de estos rasgos genéticos son **factores de virulencia** que aumentan la capacidad de las bacterias para producir enfermedad. Aunque muchas bacterias producen enfermedad a través de la destrucción directamente de los tejidos, algunas liberan toxinas que se diseminan mediante la sangre para producir una patogenia sistémica (cuadro 19-1). Las estructuras de la superficie de la bacteria constituyen unos poderosos estimuladores de las respuestas del organismo anfitrión (fase aguda: interleucina-1 [IL-1], interleucina-6 [IL-6], factor de necrosis tumoral [TNF]), que pueden ser protectores pero que a menudo representan una causa significativa de los síntomas de la enfermedad (p. ej., septicemia).

No todas las bacterias producen enfermedad, pero algunas siempre causan enfermedad una vez que ocurre la infección. El organismo humano se encuentra colonizado por numerosos microorganismos **(flora normal),** muchos de los cuales desempeñan importantes funciones para sus anfitriones, como ayudar en la digestión de la comida, producir vitaminas (p. ej., vitamina K) y proteger al organismo anfitrión frente a la colonización con microorganismos patógenos. Aunque muchas de estas bacterias endógenas pueden producir enfermedad, normalmente residen en localizaciones como el aparato digestivo (GI), la boca, la piel y el aparato respiratorio superior, las cuales se encuentran teóricamente fuera del organismo (figura 19-1). La flora bacteriana normal produce enfermedad cuando invade zonas del organismo que normalmente son estériles. Las **bacterias virulentas** tienen mecanismos que favorecen su crecimiento en el anfitrión a expensas de los tejidos de este o de la función del órgano. La enfermedad es el resultado del daño o la pérdida de función de un tejido u órgano, o bien del desarrollo de una respuesta inflamatoria por parte del anfitrión. Las **bacterias oportunistas** aprovechan las condiciones preexistentes que potencian la vulnerabilidad del paciente, como la inmunosupresión, para desarrollarse y originar una enfermedad de mayor gravedad. Por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* infecta a los quemados y los pulmones de los pacientes aquejados de fibrosis quística, mientras que los afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son muy susceptibles a la infección por bacterias de crecimiento intracelular, como las micobacterias.

Los **signos y síntomas de una enfermedad** están determinados por la función del tejido afectado. Las **respuestas sistémicas** se deben a la acción de toxinas y citocinas fabricadas como respuesta a la infección. La gravedad del proceso depende de la importancia del órgano afectado y la extensión del daño causado por la infección. Las infecciones del sistema nervioso central son siempre graves. Igualmente, la **cepa bacteriana** y el **tamaño del inóculo** son factores fundamentales en la aparición de una enfermedad; puede existir desde un inóculo relativamente pequeño (p. ej., menos de 200 *Shigella* para la shigelosis) hasta inóculos de gran tamaño (p. ej., 10^8 microorganismos de *Vibrio cholerae* o *Campylobacter* para las infecciones del aparato digestivo). Los factores del organismo anfitrión también pueden desempeñar una función en la aparición de enfermedad. Por ejemplo, aunque son necesarios un millón o más de microorganismos de *Salmoneüa* para que se produzca una gastroenteritis en una persona sana, tan sólo son necesarios unos millares de microorganismos en una persona cuyo pH gástrico sea neutro. Los defectos congénitos, los estados de inmunodeficiencia (véase capítulo 14) y las alteraciones pro-

ducidas por otras entidades pueden incrementar también la susceptibilidad de un individuo a la infección.

Entrada en el organismo humano

Para que se produzca una infección, las bacterias deben entrar primero en el organismo humano (figura 19-1 y tabla 19-1). Los mecanismos y las barreras de defensa naturales, como la piel, la mucosidad, el epitelio ciliado y las secreciones que contienen sustancias antibacterianas (p. ej., lisozima) dificultan la entrada en el organismo de las bacterias. Sin embargo, algunas veces estas barreras se alteran (p. ej., un desgarro cutáneo, un tumor o una úlcera intestinal), lo que crea una vía de entrada para las bacterias, o bien estas pueden tener los medios para perturbar la barrera e invadir el organismo. Durante el proceso de invasión, las bacterias pueden viajar a través del torrente sanguíneo a otras partes del organismo.

La **piel** posee una gruesa capa córnea de células muertas que protege al organismo de la infección. Sin embargo, los cortes en la piel, producidos de forma accidental o quirúrgica o por introducción de catéteres u otros dispositivos quirúrgicos, crean una vía de entrada al tejido subyacente susceptible para las bacterias. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, los cuales forman parte de la flora normal de la piel, pueden ingresar en el organismo a través de grietas de esta y plantear un problema importante en personas con sondas y catéteres vasculares.

La *boca*, la *nariz*, el *aparato respiratorio*, los *oídos*, los *ojos*, el *aparato urogenital* y el *ano son los sitios a través de los cuales pueden entrar las bacterias en el organismo.* Estas aberturas naturales de la piel y sus cavidades corporales asociadas están protegidas por defensas naturales como la mucosidad y el epitelio ciliado que tapiza el aparato respiratorio superior, la lisozima y otras secreciones antibacterianas en las lágrimas y en la mucosidad y los ácidos y la bilis en el aparato digestivo. Sin embargo, muchas bacterias no se ven afectadas o disponen de ciertos mecanismos para eludir estas defensas. Por ejemplo, la membrana externa de las bacterias gramnegativas incrementa la resistencia de estas bacterias frente a la lisozima, las

CUADRO 19-1. Mecanismos de virulencia bacteriana

Adherencia
Invasión
Metabolitos del crecimiento (gas, ácido)
Toxinas
Enzimas degradativas
Proteínas citotóxicas
Endotoxina
Superantígeno
Inducción de inflamación excesiva
Evasión de la respuesta inmune y fagocítica
Cápsula
Resistencia a los antibióticos
Proliferación intracelular

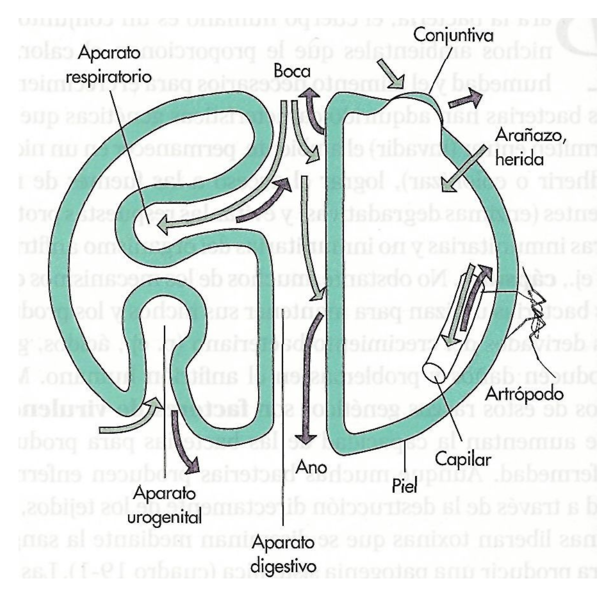


FIGURA 19-1. Las superficies corporales como zonas de infección y de diseminación bacteriana. *Flechas verdes,* infección; *flechas moradas,* difusión. (Modificado de Mims C et al: *Medical microbiology* London, 1993, Mosby-Wolfe.)

TABLA 19-1. Puerta de entrada de las bacterias

Vía	Ejemplos
Ingestión	Género *Salmonella,* género *Shigella, Yersinia enterocolitica, Escherichia coli* enterotoxigenico, genero *Vibrio* spp., género *Campylobacter, Clostridium botulinum, Bacillus cereus,* género *Listeria,* género *Brucella*
Inhalación	Género *Mycobacteríum,* género *Nocardia, Mycoplasma pneumoniae,* género *Legionella, Bordetella, Chlamydia psittaci, Chlamydia pneumoniae,* género *Streptococcus*
Traumatismo	*Clostridium tetani*
Venopunción	*Staphylococcus aureus,* género *Pseudomonas*
Picadura de artrópodos	*Rickettsia, Ehrlichia, Coxiella, Francisella,* género *Borrelia, Yersinia pestis*
Transmisión sexual	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum*

secreciones acidas y la bilis. Por eso las enterobacterias son capaces de colonizar el aparato digestivo, donde desempeñan la función beneficiosa de producir la vitamina K que necesita el organismo. Estas bacterias endógenas son generalmente benignas y se encuentran restringidas a las cavidades del organismo que colonizan. Sin embargo, estas bacterias pueden penetrar en lugares del organismo que normalmente son estériles, como el peritoneo o el torrente circulatorio, a través de cualquier brecha existente en la barrera normal. Un ejemplo de esto es el paciente al que se le diagnostica un tumor de colon después de la detección de una septicemia (infección de la sangre) producida por bacterias entéricas.

Colonización, adhesión e invasión

Como se ha mencionado previamente, el aparato digestivo está colonizado de forma natural por bacterias benignas y potencialmente beneficiosas. En algunos casos, las condiciones ambientales determinan las bacterias que pueden colonizar o que colonizarán un determinado sitio. Por ejemplo, *Legionella* crece en los pulmones, pero no se disemina con facilidad debido a que es incapaz de soportar temperaturas altas (por encima de 35 °C). La colonización de localizaciones que normalmente son estériles implica la existencia de un defecto en un mecanismo de defensa natural o la creación de una nueva vía de entrada. Los pacientes con fibrosis quística presentan este defecto como consecuencia de la reducción de la función ciliar mucoepitelial y la alteración de las secreciones mucosas, lo que hace que sus pulmones sean colonizados por *S. aureus* y *P. aeruginosa.*

Las bacterias pueden utilizar diferentes mecanismos para adherirse y colonizar las diversas superficies corporales (tabla 19-2). Cuando son capaces de adherirse a las células epiteliales o endoteliales que revisten la vejiga, el intestino y los vasos sanguíneos, no se pueden eliminar y su capacidad de adhesión les permite colonizar distintos tejidos. Por ejemplo, la función natural de la vejiga elimina cualquier bacteria que no se encuentre adherida a la pared vesical. *Escherichia coli* y otras bacterias poseen **adhesinas** que se unen a receptores específicos de la superficie tisular para evitar su eliminación. Muchas de estas proteínas de adhesión están presentes en los extremos de unas estructuras denominadas **fimbrias *(pili)*** y se unen fuertemente a los azúcares específicos en el tejido diana. (Esta actividad de unión a azúcares define a estas proteínas como lectinas.) Por ejemplo, la mayoría de las cepas de E. *coli* que originan pielonefritis produce una adhesina fímbrica conocida como *fimbria P.* Esta adhesina se puede unir a los receptores de cc-d-galactosil-p-d-galactósido (Gal-Gal), la cual forma parte de la estructura antigénica del grupo sanguíneo P en los eritrocitos y las células uroepiteliales humanas. Los *pili* de *Neisseria gc~ norrhoeae* son también factores importantes de virulencia; se unen a receptores de oligosacáridos en las células epiteliales. Los microorganismos de *Yersinia, Bordetella pertussis* y *Mycoplasma pneumoníae* expresan proteínas de adhesión que no se localizan en las fimbrias. *Streptococcus pyogenes* utiliza el **ácido lipoteicoico** y la proteína F (la cual se une a la fibronectina) para unirse a las células epiteliales.

Una adaptación bacteriana especial que facilita la colonización, especialmente de los dispositivos quirúrgicos como las válvulas artificiales o los catéteres permanentes, es una **biopelícula** producida por las bacterias. En ella, las bacterias

TABLA 19-2. Ejemplos de mecanismos bacterianos de adherencia

Microorganismo	Adesina	Receptor
Staphylococcus aureus	LTA	Desconocido
Género *Staphylococcus*	Capa de limo	Desconocido
Streptococcus, grupo A	Complejo LTA-M	Fibronectina
Streptococcus pneumoniae	Proteína	A/-acetilhexosamina-gal
Escherichia coli	Fimbrias de tipo 1 Colonización factor antigénico Fimbrias P	D-manosa GM-gangliósido 1 Glucolípido del grupo sanguíneo P
Otras enterobacterias	Fimbrias de tipo 1	D-manosa
Neisseria gonorrhoeae	Fimbrias	GD_rgangliósido
Treponema pallidum	Pi, P_2, P_3	Fibronectina
Género *Chlamydia*	Lectina de la superficie celular	A/-acetilglucosamina
Mycoplasma pneumoniae	Proteína Pl	Ácido siálico
Vibrio cholerae	*Pili* tipo 4	Fucosa y mañosa

LTA, ácido lipoteicoico.

se encuentran englobadas por una membrana viscosa de polisacáridos que mantiene a las células unidas entre sí y a la superficie. Algunas bacterias, como *Pseudomonas aeruginosa,* detectan la presencia de una concentración bacteriana suficiente para elaborar una biopelícula (detección de quorum) y crear una comunidad bacteriana. La placa dental constituye un ejemplo de una biopelícula. La matriz de la biopelícula puede proteger también a las bacterias frente a las defensas del organismo anfitrión y la acción de los antibióticos.

Aunque las bacterias carecen de mecanismos que les permitan atravesar la piel, algunas especies bacterianas pueden atravesar las membranas mucosas y otras barreras tisulares para entrar en regiones normalmente estériles y en tejidos más susceptibles. Estas bacterias invasivas destruyen las barreras o penetran en las células que conforman dicha barrera. Los microorganismos pertenecientes a los géneros *Shigella, Salmonella* y *Yersinia* son bacterias entéricas que emplean fimbrias para unirse a células M (micropliegues) del colon y, a continuación, inyectarles proteínas que estimulan a la célula para que se invagine y capte las bacterias. Posteriormente, *Shigella* puede pasar a las células adyacentes, mientras que *Salmonella* puede atravesar la mucosa e iniciar una infección sistémica. Las especies del género *Salmonella* y las cepas enteropatógenas de E. coli codifican la maquinaria proteica para la invasión dentro de una isla de patogenicidad del ácido desoxirribonucleico (ADN). Las **islas de patogenicidad** son grandes regiones cromosómicas que contienen genes que codifican numerosos factores de virulencia. En muchos casos, un proceso virulento que necesita de la expresión coordinada de varios genes se encuentra codificado en una isla de patogenicidad. Estos genes se pueden activar por un único estímulo (p. ej., temperatura intestinal, pH lisosómico) y pueden ser transferidos como una unidad a diferentes zonas del cromosoma o bien a otras bacterias. Las islas de patogenicidad presentes en otras bacterias codifican diferentes grupos de genes de virulencia.

Acciones patógenas de las bacterias

DESTRUCCIÓN TISULAR

Los **productos generados como consecuencia del crecimiento bacteriano,** especialmente de la fermentación, dan lugar a la producción de ácidos, gases y de otras sustancias que son tóxicas para los tejidos. Además, **muchas bacterias liberan enzimas degradativas** que disgregan los tejidos, proporcionando así el alimento para el crecimiento de los microorganismos y facilitando la extensión de las bacterias, especialmente cuando se ven implicados los vasos sanguíneos. Por ejemplo, los microorganismos de *Clostridium perfringens* forman parte de la flora normal del aparato digestivo, pero son patógenos oportunistas que pueden provocar una infección en tejidos pobres en oxígeno y ocasionar una gangrena gaseosa. Estas bacterias anaerobias fabrican enzimas (p. ej., fosfolipasa C, colagenasa, proteasa, hialuronidasa), varias toxinas y ácido y gases derivados del metabolismo bacteriano, que destruyen el tejido. Los estafilococos producen muchas enzimas diferentes que modifican el medio tisular, como la hialuronidasa, la fibrinolisina y las lipasas. Los estreptococos generan también diversas enzimas, entre las qué se encuentran las estreptolisinas S y O, las hialuronidasas, las ADNasas y las estreptocinasas, todas las cuales facilitan el desarrollo de la infección y su diseminación.

TOXINAS

Las **toxinas** son componentes bacterianos que dañan directamente los tejidos o bien ponen en marcha actividades biológicas destructivas. Las actividades de las toxinas u otras sustancias similares se deben a la acción de diversas enzimas degradativas que ocasionan la lisis celular y de proteínas que se unen a receptores específicos que inician reacciones tóxicas en un tejido diana específico. Por otra parte, los componentes de la pared celular desencadenan una respuesta sistémica (p. ej., fiebre) al facilitar la liberación inadecuada de citocinas. En muchos casos, la toxina es la única responsable de los síntomas característicos de la enfermedad. Por ejemplo, la **toxina preformada** que está presente en los alimentos da lugar a la intoxicación alimentaria provocada por *S. aureus* y *Bacillus cereus* y del botulismo causado por *Clostridium botulinum.* Los síntomas producidos por la toxina preformada aparecen en una fase bastante anterior que en otras formas de gastroenteritis, debido a que el efecto es semejante al de ingerir un producto tóxico y las bacterias no necesitan proliferar para dar lugar a los síntomas. La toxina se puede extender de manera sistémica a través de la sangre, de modo que los síntomas pueden aparecer en zonas alejadas del foco de la infección, como sucede en el caso del tétanos, producido por *Clostridium tetará,* o bien se puede diseminar por todo el organismo, como sucede con el síndrome de la piel escaldada estafilocócica.

ENDOTOXINAYOTROS COMPONENTES DE LA PARED CELULAR

La presencia de componentes de la pared celular de la bacteria constituye una poderosísima señal de alarma para el organismo que indica infección y pone en marcha los sistemas protectores del organismo anfitrión. Los **patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)** se unen a moléculas receptoras tipo *toll* (TLR) de las células mieloides y estimulan la fabricación de citocinas. En algunos casos, la respuesta del anfitrión es excesiva y puede incluso poner en peligro su vida. En las infecciones por bacterias grampositivas, se liberan fragmentos de **peptidoglucanos** y sus productos de degradación, junto a **ácidos teicoico y lipoteicoico,** y todas estas moléculas estimulan **respuestas pirógenas de fase aguda** del tipo de las endotoxinas. El **lipopolisacárido** (LPS) produ-

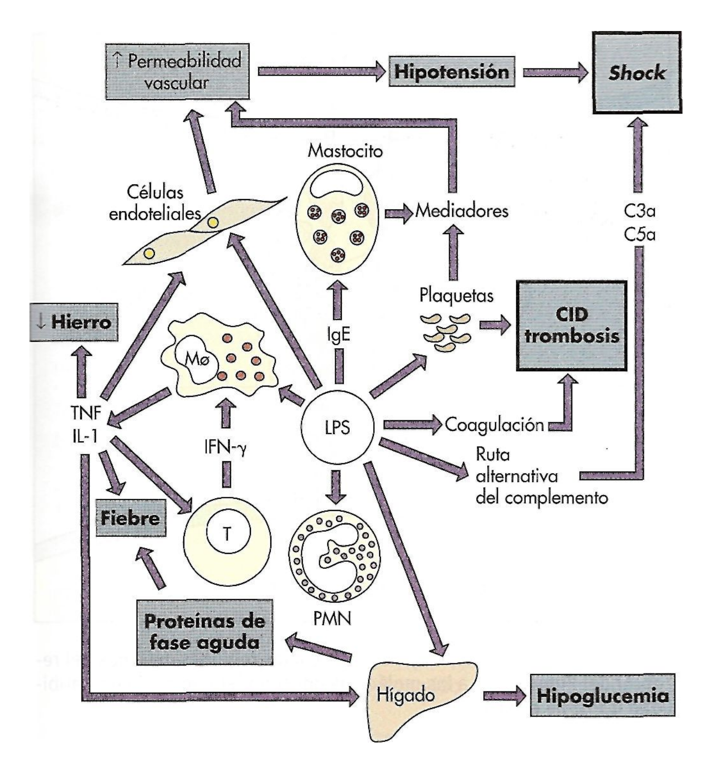


FIGURA 19-2. Las múltiples actividades de los lipopolisacáridos (LPS). La endotoxina bacteriana activa casi todos los mecanismos inmunitarios, así como las rutas de la coagulación, lo que de forma conjunta convierte al LPS en uno de los estímulos antigénicos más poderosos que se conocen. CID, coagulación intravascular diseminada; IFN-y, ¡nterferóny; IgE, inmunoglobulina E; IL-1, interleucina-1; PMN, leucocitos (neutrófilos) polimorfonucleares; TNF, factor de necrosis tumoral. (Modificado de Mims C et al: *Medical microbiology,* London, 1993, Mosby-Wolfe.)

CUADRO 19-2. Toxicidad mediada por endotoxinas
Fiebre
Leucopenia seguida de leucocitosis
Activación del complemento
Trombopenia
Coagulación intravascular diseminada
Disminución de la circulación periférica y de la perfusión a los órganos principales
Shock
Muerte

cido por las bacterias gramnegativas es un activador aún más poderoso de las reacciones de fase aguda y las reacciones inflamatorias *y recibe el nombre de* ***endotoxina.*** *La* ***porción*** **del lípido A del LPS** se ocupa de la actividad de endotoxina. Es importante tener en cuenta que la endotoxina no equivale a la exotoxina y que *únicamente las bacterias gramnegativas fabrican endotoxinas.*

Las bacterias gramnegativas liberan endotoxinas durante la infección. La endotoxina se une a los receptores específicos (CD14 y TLR4) de los macrófagos, los linfocitos B y otras células con el fin de estimular la producción y la liberación de **citocinas de fase aguda,** como IL-1, TNF-a, IL-6 y prostaglandinas (figura 19-2). La endotoxina estimula, igualmente, la proliferación (mitógeno) de los linfocitos B.

A concentraciones bajas, la endotoxina estimula también la organización de respuestas protectoras como la fiebre, la vasodilatación y la activación de las respuestas inmunitaria e inflamatoria (cuadro 19-2). Sin embargo, las concentraciones de endotoxinas en la sangre de los pacientes con **septicemia** (bacterias en la sangre) **por bacterias gramnegativas** pueden ser muy elevadas, y las respuestas a las mismas pueden ser devastadoras, llegando a producir *shock* septicémico e incluso la muerte. Por otra parte, las concentraciones elevadas de endotoxinas pueden activar la ruta alternativa del complemento; dan lugar a fiebre alta, hipotensión y *shock* por vasodilatación y extravasación capilar, y diseminan la coagulación intravascular derivada de la activación de las vías de la coagulación sanguínea. La fiebre elevada, las petequias (lesiones cutáneas provocadas por la extravasación capilar) y los síntomas potenciales de *shock* (consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular) que se asocian a la infección por *Neisseria meningitidis* están relacionados con las grandes cantidades de endotoxina que se liberan durante la infección.

EXOTOXINAS

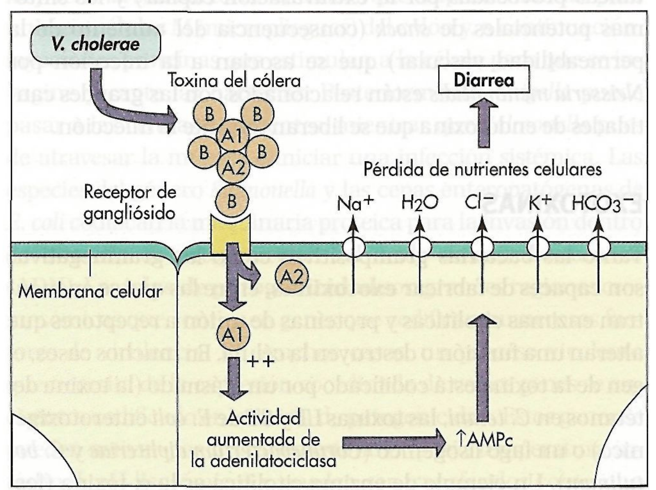
Tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas son capaces de fabricar **exotoxinas,** entre las que se encuentran enzimas citolíticas y proteínas de unión a receptores que alteran una función o destruyen la célula. En muchos casos, el gen de la toxina está codificado por un plásmido (la toxina del tétanos en *C. tetani,* las toxinas LT y ST de E. *coli* enterotoxigénico) o un fago lisogénico *(Corynebacterium diphteriae* y *C. botulinum).* Un ejemplo de enzima citolítlca es la a-toxina (fosfolipasa C) generada por *C. perfringens,* la cual degrada la esfingomielina y otros fosfolípidos de membrana para provocar la lisis celular.

Muchas toxinas son dímeros formados por una subunidad A y una subunidad B **(toxinas A-B).** La porción B de las toxinas A-B se une al receptor específico de la superficie celular, y posteriormente la subunidad A se transfiere al interior de la célula, donde ocasiona el daño celular. Los tejidos diana de estas toxinas están muy bien definidos y limitados (figura 19-3 y tabla 19-3). Los objetivos bioquímicos de las toxinas A-B incluyen los ribosomas, los mecanismos de transporte y las señales intracelulares (la producción de monofosfato cíclico de adenosina *[AMPc], la función de la proteína G), con efectos que* comprenden desde la diarrea hasta la pérdida de la función neuronal y la muerte. Las propiedades funcionales de las exotoxinas citolíticas y otras exotoxinas se explica más detalladamente en los capítulos que tratan de cada una de las enfermedades específicas.

Los **superantígenos** conforman un grupo especial de toxinas (figura 19-4). Estas moléculas activan los linfocitos T al unirse de manera simultánea al receptor del linfocito T y a la molécula del complejo principal de histocompatibilidad de

A Inhibición de la síntesis de proteínas

C. diphtheriae
Toxina diftérica
Membrana celular
Muerte celular
Evita la síntesis de proteínas por el ribosoma
Inactiva el alargamiento del factor-2



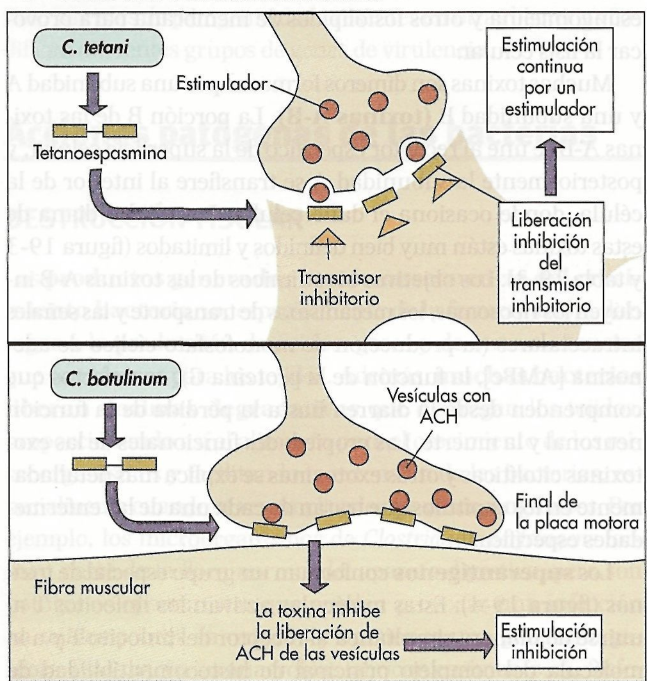


FIGURA 19-3. Mecanismo de acción de las exotoxlnas diméricas A-B. Con frecuencia, las toxinas bacterianas A-B constan de una molécula de dos cadenas. La cadena B facilita la entrada de las bacterias en las células y la cadena A tiene una actividad inhibitoria de algunas funciones vitales. ACH, acetilcolina; AMPc, monofosfato cíclico de adenosina. (Modificado de Mims C et al: *Medical microbiology,* London, 1993, Mosby-Wolfe.)

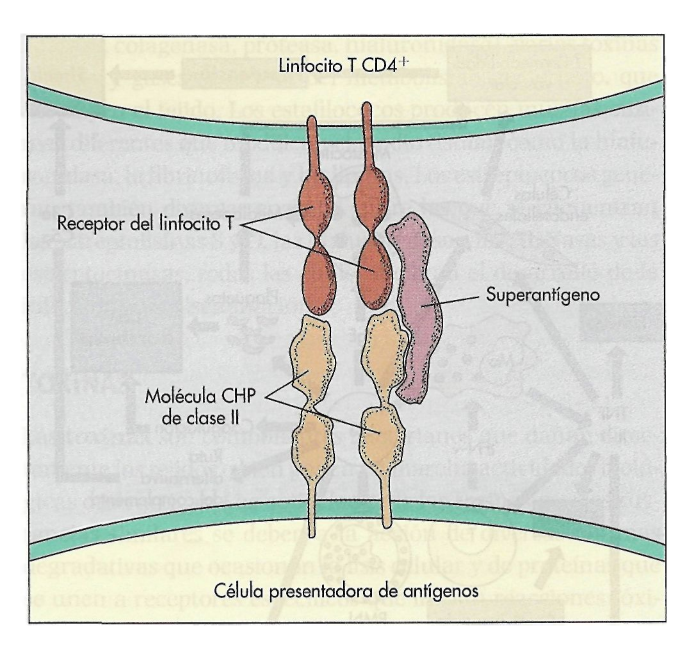


FIGURA 19-4. Unión del superantígeno a las reglones externas del receptor del linfocito T y a las moléculas del complejo de histocompatibilidad (CPH) de clase II.

clase II (CPH II) de otra célula sin que sea necesaria la participación de un antígeno. *Esta forma de activación inespecífica de los linfocitos T puede desencadenar respuestas de tipo autoinmunitario que pongan en peligro la vida al estimular la liberación de grandes cantidades de interíeucinas,* como la IL-1 y la IL-2. Esta estimulación de los linfocitos T por un superantígeno puede originar también la muerte de los linfocitos T activados, lo que da lugar a la pérdida de clones específicos de linfocitos T y la desaparición de sus respuestas inmunitarias. Los superantígenos incluyen la toxina del síndrome del *shock* tóxico por *S. aureus,* las enterotoxinas estafilocócicas y la toxina eritrogénica A o C de *S. pyogenes.*

Inmunopatogenia

En muchos casos, los síntomas de la infección bacteriana se producen porque la infección causa unas excesivas respuestas inmunitarias e inflamatorias. Como se describió anteriormente, la respuesta de fase aguda frente a los componentes de la pared celular, especialmente la endotoxina, es una respuesta antibacteriana protectora cuando es limitada y se encuentra controlada. Sin embargo, cuando sucede como respuesta sistémica descontrolada, la respuesta de fase aguda puede originar

TABLA 19-3. Propiedades de las toxinas bacterianas del tipo A-B

Toxina	Microorganismo	Localización del gen	Estructura de la subunidad	Receptor de la célula diana	Efectos biológicos
Toxinas del carbunco	*Bacillus anthrads*	Plásmido	Tres proteínas separadas (EF, LF, PA)	Desconocido, probablemente glucoproteína	EF+ PA: aumento en los valores de AM Pe de la célula diana, edema localizado; LF + PA: muerte de las células diana y de los animales de experimentación
Toxina adenil ciclasa de *Bordetetla*	Género *Bordetetla*	Cromosómica	A-B	Desconocido, probablemente glucolípido	Aumento en los valores de AMPc de la célula diana, modificación de la función celular o muerte celular
Toxina botulínica	*Clostridium botulinum*	Fago	A-B	Posiblemente gangliósido (GD_{lh})	Disminución en la liberación presináptica periférica de acetilcolína, parálisis flaccida
Toxina colérica	*Vibrio cholerae*	Cromosómica	A-5B	Gangliósido (GM,)	Activación de la adenil ciclasa, aumento en los niveles de AMPc, diarrea secretora
Toxina diftérica	*Corynebacterium diphtheriae*	Fago	A-B	Precursor de receptor de factor de crecimiento	Inhibición de la síntesis de proteínas, muerte celular
Enterotoxinas termolábiles	*Escherichia coli*	Plásmido	Similar o idéntica a la toxina colérica		
Toxina de la tos ferina	*Bordetetla pertussis*	Cromosómica	A-5B	Desconocido, probablemente glucoproteína	Bloqueo de las señales de transducción mediadas por las proteínas G diana
Exotoxina A de *Pseudomonas*	*Pseudomonas aeruginosa*	Cromosómica	A-B	Desconocido, pero diferente a la toxina diftérica	Similar o idéntico a la toxina diftérica
Toxinas Shiga	*Shigelta* disentérica	Cromosómica	A-5B	Glucoproteína o glucolípido	Inhibición de la síntesis de proteínas, muerte celular
Toxinas de tipo Shiga	Género *Shigelta* *Escherichia coli*	Fago	Similar o idéntica a la toxina Shiga		
Toxina tetánica	*Clostridium tetani*	Plásmido	A-B	Gangliósido (GTj) y/o GD_{lb}	Disminución de la liberación de neurotransmisores de neuronas inhibitorias, parálisis espástica

Modificado de Mandell G, Douglas G, Bennett J: *Principies and practice ofinfectious disease,* ed 3, New York, 1990, Churchill Livingstone.
AMPc, monofosfato de adenosina cíclico.

síntomas potencialmente mortales asociados a septicemia o meningitis (véase figura 19-2). Tanto el daño tisular producido por los neutrófilos, los macrófagos y el complemento en la zona de la infección, como la formación de un granuloma inducido por los linfocitos T CD4 y los macrófagos, en el caso de *Mycobacterium tuberculosis*, puede originar destrucción tisular. La proteína bacteriana M de *S. pyogenes* remeda antigénicamenté al tejido cardíaco, de forma que los anticuerpos antiproteína M pueden presentar reactividad cruzada y provocar un daño cardíaco que produzca fiebre reumática. Los inmunocomplejos que se depositan en los glomérulos renales producen glomerulonefritis postestreptocócica. En el caso de *Chlamydia*, *Treponema* (sífilis), *Borreíia* (enfermedad de Lyme) y otras bacterias, la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión es una causa importante de la sintomatología de los pacientes.

Mecanismos de evasión de las defensas del organismo anfitrión

Lógicamente, cuanto mayor es el período en que una infección bacteriana permanece en el organismo anfitrión, mayor es el tiempo del que las bacterias disponen para proliferar y producir daño. Por tanto, las bacterias que pueden evitar o inutilizar las defensas del anfitrión presentan una mayor capacidad potencial de producción de enfermedad. Las bacterias han desarrollado diversos mecanismos para eludir las principales defensas antibacterianas, al eludir su reconocimiento y destrucción por las células fagocíticas, inactivar o evitar el sistema de complemento y anti-

CUADRO 19-3. Defensas microbianas frente a los mecanismos inmunológicos del huésped

Encapsulación
Mimetismo antigénico
Enmascaramiento antigénico
Producción de proteasas antiinmunoglobulinas
Destrucción de los fagocitos
Inhibición de la quimiotaxis
Inhibición de la fagocitosis
Inhibición de la fusión fagolisosómica
Resistencia a las enzimas lisosomales
Replicación intracelular

cuerpos, e incluso mediante la proliferación intracelular con el fin de esconderse de estas respuestas del anfitrión (cuadro 19-3).

La cápsula constituye uno de los factores de virulencia más importante (cuadro 19-4). Estas estructuras funcionan protegiendo a las bacterias frente a las respuestas inmunitarias y fagocíticas. Por lo general, las cápsulas están formadas por polisacáridos, los cuales son poco inmunógenos. La cápsula de *S. pyogenes,* por ejemplo, se compone de ácido hialurónico, el cual remeda al tejido conectivo humano para enmascarar a las bacterias y eludir que sean reconocidas por el sistema inmunitario. Esta cápsula actúa también como una «camiseta de fútbol resbaladiza», la cual resulta difícil de asir y se rasga cuando un fagocito la toma. Igualmente, la cápsula protege a la bacteria de su destrucción en el interior de un fagolisosoma de un macrófago o un leucocito. Todas estas propiedades pueden ampliar el período de permanencia de las bacterias en la sangre (bacteriemia) antes de ser eliminadas por las respuestas del anfitrión. Los imitantes de las bacterias normalmente encapsuladas que pierden la capacidad de formar una cápsula pierden también su virulencia, como se ha descrito en el caso de *Streptococcus pneumoniae* y N. *meningitidis.* La formación de una biopelícula, la cual se compone de material capsular, puede evitar la acción de los anticuerpos y el complemento sobre las bacterias que lo integran.

Las bacterias pueden eludir la respuesta humoral a través de su **proliferación intracelular,** la **variación antigénica** o la **inactivación del anticuerpo o el complemento.** Las bacterias que crecen intracelularmente son las micobacterias, *Francisella, Brucella, Chlamydia* y *Rickettsia* (cuadro 19-5). Al contrario de lo que ocurre con la mayoría de las bacterias, el control de estas infecciones requiere respuestas inmunitarias celulares de linfocitos cooperadores TH1, en las que los linfocitos T CD4 activan a los macrófagos para destruir o crear una pared alrededor de la célula infectada (en el caso de *Mycobacterium tuberculosis). N. gonorrhoeae* puede modificar la estructura de sus antígenos de superficie con el fin de eludir la acción de los anticuerpos y produce una proteasa que degrada la inmunoglobulina A (IgA). *Streptococcus pyogenes* es capaz de limitar la quimiotaxis de leucocitos hacia el foco de la infección mediante la degradación del componente C5a del complemento.

Los fagocitos (neutrófilos, macrófagos) representan una importante defensa antibacteriana, si bien un gran número de bacterias puede burlar la fagocitosis a través de diversos mecanismos. Pueden producir enzimas capaces de lisar las células fagocíticas (p. ej., la estreptolisina producida por *S. pyogenes,* o la a-toxina fabricada por *C. perfringens).* Pueden inhibir la fagocitosis (p. ej., como consecuencia de la presencia de la **cápsula** y de la **proteína M** producidas por *S. pyogenes)* o bien inhibir la destrucción intracelular. Los mecanismos bacterianos de protección frente a la destrucción intracelular incluyen la inhibición de la fusión del fagolisosoma, evitando así el contacto con sus contenidos bactericidas (especies de *Mycobacterium),* la resistencia mediada por la cápsula o enzimas a las enzimas o las sustancias lisosómicas bactericidas o la capacidad para pasar del fagosoma al citoplasma del organismo anfitrión antes de exponerse a las enzimas lisosomales

CUADRO 19-4. Ejemplos de microorganismos encapsulados

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes (grupo A)
Streptococcus agalactiae (grupo B)
Bacillus anthracis
Bacillus subtitis
Neissería gonorrhoeae
Neissería meningitidis
Haemophilus influenzae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Género *Salmonella*
Yersinia pestis
Campylobacter fetus
Pseudomonas aeruginosa
Bacteroides fragílis
Cryptococcus neoformans (levadura)

TABLA 19-4. Métodos para evitar la muerte por fagocitosis

Método	Ejemplo
Inhibición de la fusión del fagolisosoma	Alguna especie de *Legionella, Mycobacterium tuberculosis,* alguna especie de *Chlamydia*
Resistencia a las enzimas lisosomales	*Salmonella typhimurium,* alguna especie de *Coxiella,* alguna especie de *Ehrlichia, Mycobacterium leprae,* alguna especie de *Leishmania*
Adaptación a la replicación citoplásmica	*Listeria, Francisella,* género *Rickettsia*

CUADRO 19-5. Ejemplos de patógenos intracelulares

Especies del género *Mycobacterium*	*Listeria monocytogenes*
Especies del género *Brucella*	*Salmonella typhi*
Especies del género *Francisella*	*Shigella dysenteríae*
Especies del género *Rickettsia*	*Yersinia pestís*
Especies del género *Chlamydia*	*Legionella pneumophila*

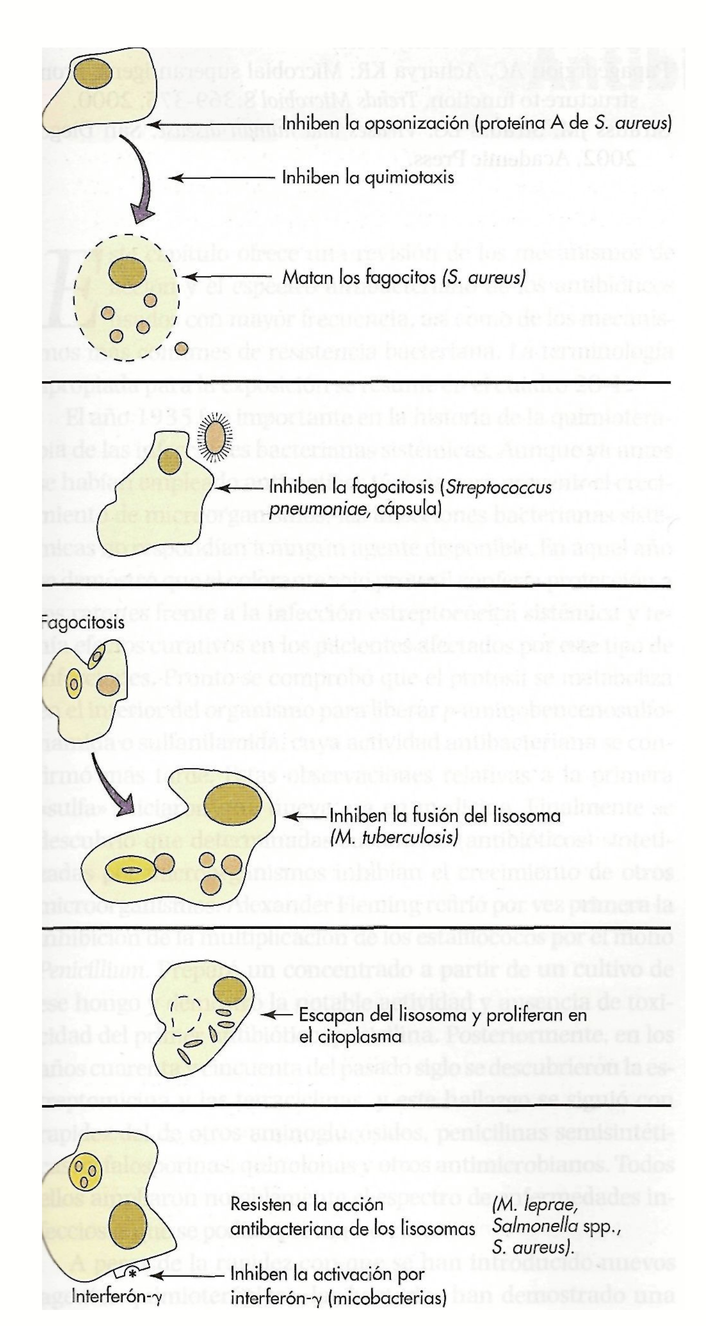


FIGURA 19-5. Mecanismos bacterianos para escapar al ataque fagocítico. Se exponen seleccionados ejemplos de bacterias que usan los mecanismos antifagocíticos indicados.

(tabla 19-4 y figura 19-5). Por ejemplo, los estafilococos producen catalasa, una enzima que reduce la eficacia del sistema de la mieloperoxidasa. Muchas de las bacterias que son fagocitadas pero sobreviven a la fagocitosis pueden utilizar la célula como un lugar para proliferar y eludir las respuestas inmunitarias, así como un medio para diseminarse por todo el organismo.

Otros señalados mecanismos de defensa del organismo anfitrión que se ven alterados por las bacterias son la ruta alternativa del complemento y los anticuerpos. Las bacterias eluden la acción del complemento al enmascararse e inhibir la activación de la cascada. La gran longitud del antígeno O del lipopolisacárido impide el acceso del complemento a la membrana y protege a las bacterias gramnegativas de los daños producidos por este sistema de defensa. Los anticuerpos tipo inmunoglobulina A son inactivados por una proteasa específica de esta molécula fabricada por N. *gonorrhoeae. S. aureus* genera una proteína que se une a la inmunoglobulina G, la proteína A, la cual enmascara las bacterias para evitar la acción de la respuesta humoral.

Por otra parte, *S. aureus* puede eludir las defensas del organismo anfitrión separando con una pared la zona de la infección. *S. aureus* puede producir coagulasa, una enzima que facilita la conversión de la fibrina en fibrinógeno para producir una barrera tipo coágulo; esta característica distingue a *S. aureus* de *S. epidermidis. M. tuberculosis* es capaz de sobrevivir en el anfitrión al promover la creación de un granuloma, en el que las bacterias viables pueden subsistir durante toda la vida del individuo infectado. Las bacterias pueden reanudar su proliferación cuando se produce cualquier alteración del estado inmunitario del anfitrión.

Resumen

Los factores de virulencia primarios de las bacterias son la cápsula, las adhesinas, las enzimas degradativas, las toxinas y los mecanismos para evadir la acción de las defensas del organismo anfitrión. Las bacterias pueden poseer un único mecanismo de virulencia. Por ejemplo, *C. diphteriae* dispone de un único mecanismo de virulencia basado en la toxina diftérica. Otras bacterias expresan diversos factores de virulencia. *S. aureus* es un ejemplo de este tipo de bacteria, ya que expresa adhesinas, enzimas degradativas, toxinas, catalasas y coagulasas, las cuales originan un abanico de estados patológicos. Además, diferentes cepas dentro de una especie bacteriana pueden expresar distintos mecanismos de virulencia. Por ejemplo, los síntomas y las secuelas de la gastroenteritis (diarrea) producida por *E. coli* pueden comprender desde la invasión y las heces sanguinolentas, la diarrea acuosa del tipo del cólera, hasta incluso una enfermedad hemorrágica grave dependiendo de la cepa específica implicada en la infección.

PREGUNTAS

1. Nombre tres rutas mediante las que los patógenos exógenos pueden infectar a un individuo. Enumere cinco ejemplos de microorganismos que utilizan cada una de las rutas.
2. ¿Cómo son capaces los microorganismos de resistir la respuesta inmunitaria? Enumere al menos un ejemplo específico de cada mecanismo.
3. ¿Cuáles son los dos tipos generales de exotoxinas? Enumere ejemplos de cada tipo.

Bibliografía

Finlay BB, Falkow S: Common themes in microbial pathogenicity revisited, Mzcro&iol Mol Bíoi Rev 61:136-169,1997.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases,* ed 2. Philadelphia, 1997, WB Saunders.

Groisman EA, Ochman H: How *Salmonella* became a pathogen. *TrendsMcroblol* 5:343-349, 1997.

Lee CA: Pathogenicity islands and the evolution of bacterial pathogens, *Infecí Agents Bis* 5:1-7, 1996.

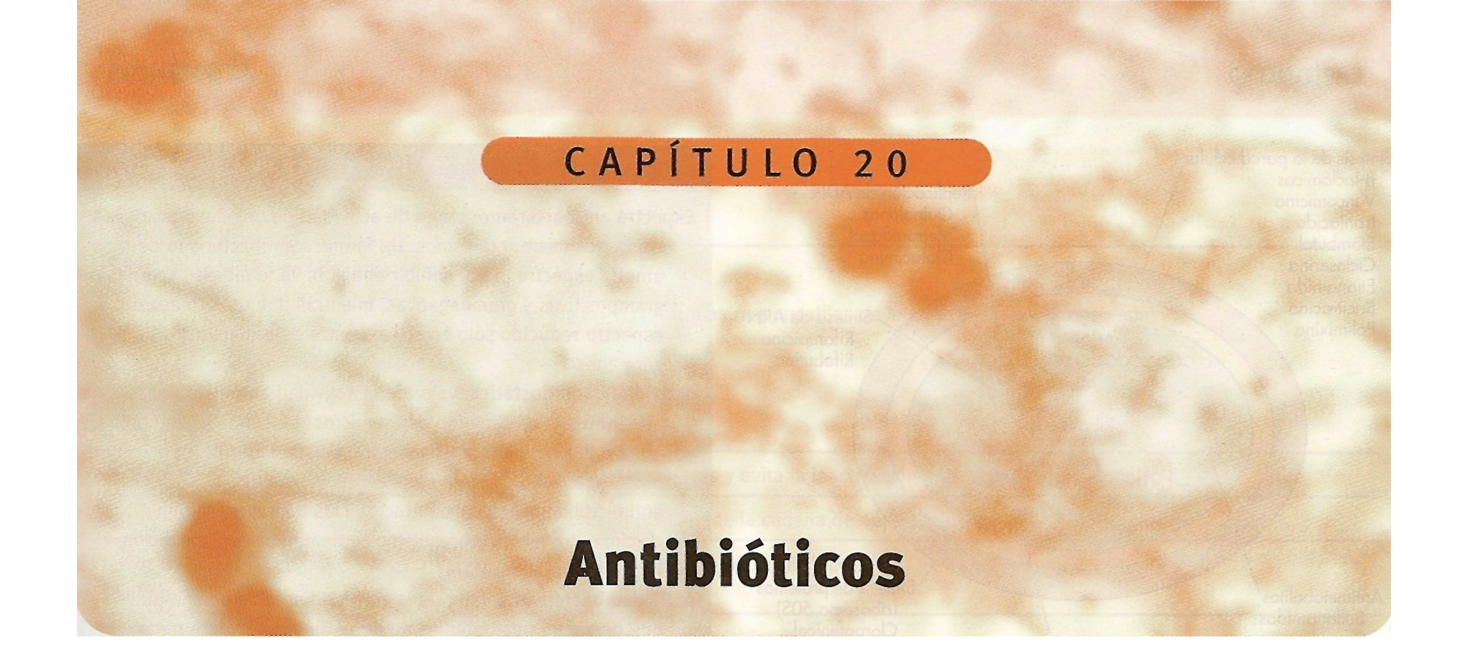
Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principies and practice of infectious diseases,* ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

McClane BA et al: *Microbial pathogenesis: A principles-oriented approach,* Madison, Conn, 1999, part of Blackwell Science Inc. Fence Creek Publishing.

McGee J et al: *Oxford textbook of pathology,* vol 1, Oxford, England. 1992, Oxford University Press.

Papageorgiou AC, Acharya KR: Microbial superantigens: From structure to function, *Trends Microbiol* 8:369-375, 2000.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego. 2002, Academic Press.



CAPÍTULO 20

Antibióticos

Este capítulo ofrece una revisión de los mecanismos de acción y el espectro antibacteriano de los antibióticos usados con mayor frecuencia, así como de los mecanismos más comunes de resistencia bacteriana. La terminología apropiada para la exposición se resume en el cuadro 20-1.

El año 1935 fue importante en la historia de la quimioterapia de las infecciones bacterianas sistémicas. Aunque ya antes se habían empleado antisépticos tópicos para prevenir el crecimiento de microorganismos, las infecciones bacterianas sistémicas no respondían a ningún agente disponible. En aquel año se demostró que el colorante rojo protosil confería protección a los ratones frente a la infección estreptocócica sistémica y tenía efectos curativos en los pacientes afectados por este tipo de infecciones. Pronto se comprobó que el protosil se metaboliza en el interior del organismo para liberar p-aminobencenosulfonamida o sulfanilamida, cuya actividad antibacteriana se confirmó más tarde. Estas observaciones relativas a la primera «sulfa» iniciaron una nueva era en medicina. Finalmente se descubrió que determinadas sustancias (antibióticos) sintetizadas por microorganismos inhibían el crecimiento de otros microorganismos. Alexander Fleming refirió por vez primera la inhibición de la multiplicación de los estafilococos por el moho *Penicillium*. Preparó un concentrado a partir de un cultivo de ese hongo y demostró la notable actividad y ausencia de toxicidad del primer antibiótico, penicilina. Posteriormente, en los años cuarenta y cincuenta del pasado siglo se descubrieron la estreptomicina y las tetraciclinas, y este hallazgo se siguió con rapidez del de otros aminoglucósidos, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas, quinolonas y otros antimicrobianos. Todos ellos ampliaron notablemente el espectro de enfermedades infecciosas que se podían prevenir o curar.

A pesar de la rapidez con que se han introducido nuevos agentes quimioterápicos, las bacterias han demostrado una notable capacidad para desarrollar resistencia a esos fármacos. La terapia antibiótica no representa el «método de curación mágico» para todas las infecciones, si bien constituye un arma importante contra las enfermedades infecciosas. Es preciso reconocer que la resistencia a los antibióticos no es predecible en un gran número de casos, por lo que el médico ha de basarse en su experiencia clínica para la selección inicial del tratamiento empírico. Las directrices para el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos específicos se exponen en distintos capítulos de este texto.

Los resultados de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana *in vitro* tienen valor para seleccionar los agentes quimioterápicos activos contra el agente etiológico de la infección. Se ha trabajado intensamente para estandarizar los métodos utilizados y mejorar el valor pronóstico clínico de los resultados. A pesar de estos esfuerzos, las pruebas in *vitro* son simplemente un reflejo del efecto de los antibióticos frente a microorganismos en condiciones de laboratorio. La selección de un antibiótico y su efecto en el paciente se ven influidos por una variedad de factores relacionados entre sí, entre los que se encuentran las propiedades farmacocinéticas del fármaco, la toxicidad, la enfermedad y la situación clínica general del paciente. La tabla 20-1 y la figura 20-1 resumen, respectivamente, los mecanismos básicos de acción antibiótica y los puntos donde actúan los distintos antimicrobianos.

Inhibición de la síntesis de la pared celular

Con mucho, el mecanismo más frecuente de actividad antibiótica es la interferencia con la síntesis de la pared celular bacteriana. Casi todos los antibióticos dotados de este mecanismo de acción se clasifican como p-lactámicos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de la (3-lactamasa) debido a que comparten una estructura común de anillo p-lactámico. Como ejemplos de otros antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared celular bacteriana cabe citar vancomicina.

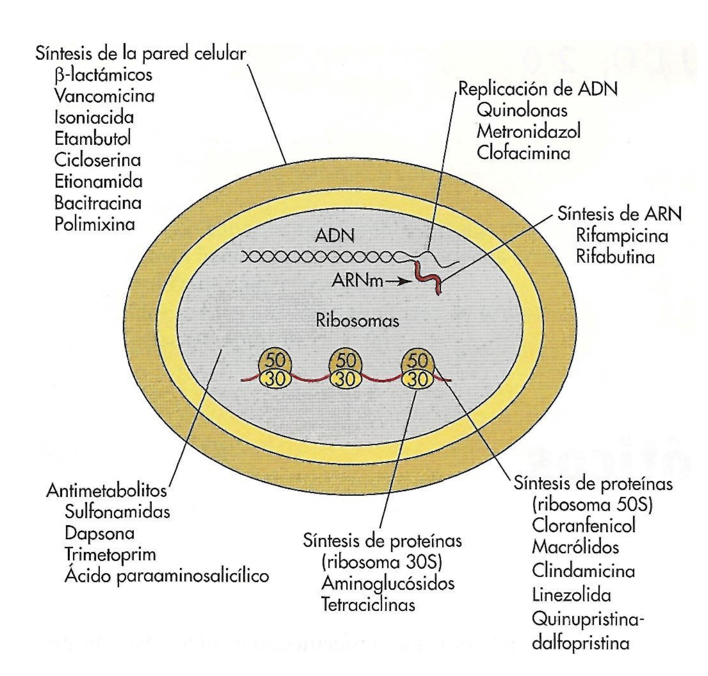


FIGURA20-1. Puntos básicos de actividad antibiótica.

CUADRO 20-1. Terminología

Espectro antibacteriano: rango de actividad de una sustancia contra los microorganismos. Un fármaco antibacteriano de **amplio espectro** puede inhibir una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, mientras que un fármaco de **espectro reducido** sólo es activo contra determinados gérmenes

Actividad bacteriostática: valor de la actividad antimicrobiana que **inhibe** el crecimiento de un microorganismo. Se determina *in vitro* enfrentando una concentración estándar de microorganismo con una serie de diluciones de antimicrobianos. La concentración más baja que inhibe el crecimiento del microorganismo se denomina **concentración inhibitoria mínima (CIM)**

Actividad bactericida: valor de la actividad antimicrobiana que destruye a un microorganismo determinado. Se determina *in vitro* enfrentando una concentración estándar de microorganismo con una serie de diluciones de antimicrobianos. La concentración más baja que destruye al 99,9% de la población se denomina **concentración bactericida mínima (CBM)**

Combinaciones antibióticas: combinación de antibióticos que se puede usar para: 1) ampliar el espectro antibacteriano en el tratamiento empírico o en el tratamiento de infecciones mixtas; 2) prevenir la aparición de organismos resistentes durante el tratamiento, y 3) obtener un efecto bactericida sinérgico

Sinergismo antibiótico: combinación de dos antibióticos que hace que tengan mayor actividad bactericida juntos que por separado

Antagonismo antibiótico: combinación de antibióticos que hace que la actividad de uno de ellos interfiera con la actividad del otro (p. ej., su actividad conjunta es menor que la actividad de fármacos más activos por separado)

β-lactamasa: enzima que hidroliza el anillo β-lactámico de los antibióticos β-lactámicos, inactivándolos. Las enzimas específicas para penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos son las **penicilinasas, cefalosporinasas** y **carbapenemasas,** (metalo-β-lactamasa), respectivamente

bacitracina y antimicobacterianos como isoniacida, etambutol, cicloserina y etionamida.

ANTIBIÓTICOS p-LACTÁMICOS

El principal componente estructural de la pared celular bacteriana es la capa de peptidoglucano. La estructura básica es una cadena de 10 a 65 residuos disacáridos formados por moléculas de N-acetilglucosamina que alternan con moléculas de ácido N-acetilmurámico. Estas cadenas se entrelazan entre sí mediante puentes peptídicos que confieren a la bacteria una cubierta rígida. Unas enzimas específicas, pertenecientes a una gran familia de serina proteasas, catalizan la formación de las cadenas y los puentes (p. ej., transpeptidasas, transglucosilasas, carboxipeptidasas). Estas enzimas reguladoras se denominan **proteínas de unión a la penicilina (PBP)** debido a que se pueden unir a los antibióticos |3-lactámicos. Cuando las bacterias en proliferación se exponen a estos antibióticos, el fármaco se une a unas PBP específicas de la pared celular bacteriana e inhibe la formación de puentes entre las cadenas de peptidoglucano. A su vez, este proceso activa ciertas autolisinas que degradan la pared celular y originan la destrucción celular. Por tanto, los antibióticos (3-lactámicos generalmente actúan como fármacos bactericidas.

Las bacterias adquieren resistencia a los antibióticos [3-lactámicos a través tres mecanismos generales: 1) evitando la interacción entre el antibiótico y la molécula diana de PBP; 2) modificando la unión del antibiótico a la PBP, y 3) hidrolizando el antibiótico mediante P-lactamasas. El primer mecanismo de resistencia tan sólo está presente en bacterias gramnegativas (especialmente en el género *Pseudomonas),* ya que disponen de una membrana externa que recubre la capa de peptidoglucano. La penetración de los antibióticos P-lactámicos al interior de los bacilos gramnegativos requiere el paso a través de los poros situados en la membrana exterior. Los cambios en las proteínas **(porinas)** que forman la pared de los poros pueden modificar el tamaño o la carga de estos canales e impedir el paso del antibiótico.

Igualmente, la resistencia puede aparecer como consecuencia de una modificación del antibiótico P-lactámico que se une a la PBP, lo cual puede llevarse a cabo a través de: 1) una sobreproducción de BPB (de forma infrecuente); 2) adquisición de una nueva PBP (p. ej., resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus),* o 3) modificación de una PBP existente mediante recombinación (p. ej., resistencia a penicilina en *Streptococcus pneumoniae)* o una mutación puntual (resistencia a penicilina en *Enterococcusfaeáum).*

Por último, la bacteria puede producir **P-Iactamasas** que inactivan los antibióticos P-lactámicos. Sorprendentemente, las p-lactamasas pertenecen a la misma familia de serina proteasas que las PBP. Se han descrito más de 200 P-lactama-

TABLA 20-1. Mecanismo básico de acción de los antibióticos

Antibiótico	Acción
Inhibición de la síntesis de la pared celular	
Penicilina Cefalosporina Cefamicina Carbapenémico Monobactam	Unión a PFP y enzimas responsables de la síntesis de peptidoglucanos
Inhibidor de p-lactamasa/|3-lactámico	Unión a (3-lactamasas y evita la inactivación enzimática del p-lactámico
Vancomicina	Inhibe la elongación de la cadena de peptidoglucanos
Isoniacida	Inhiben la síntesis de ácido micólico
Etionamida	
Etambutol	Inhibe la síntesis de arabinogalactano
Cicloserina	Inhibe la elongación de la cadena de peptidoglucanos
Polimixina	Inhibe la membrana bacteriana
Bacitracina	Inhibe la membrana citoplasmíca bacteriana y transporta precursores de peptidoglucanos
Inhibición de la síntesis de proteínas	
Aminoglucósido	Provoca la liberación prematura de cadenas de péptidos aberrantes en el ribosoma 30S
Tetraciclina	Bloquea la elongación polipeptídica en el ribosoma 30S
Oxazolidona	Bloquea el inicio de la síntesis proteica en el ribosoma 50S
Macrólido Clindamicina Estreptograminas	Bloquean la elongación polipeptídica en el ribosoma 50S
Inhibición de la síntesis de ácido nucleico	
Quinolona	Unión a la subunidad a de la ADN girasa
Rifampicina Rifabutina	Bloquean la transcripción uniéndose a la ARN-pollmerasa ADN-dependiente
Metronidazol	Rotura del ADN bacteriano (su metabolito citotóxico)
Antimetabolitos	
Sulfonamidas	Inhibe la dihidropteroato sintetasa y bloquea la síntesis de ácido fólico
Dapsona	Inhibe la dihidropteroato sintetasa
Trimetoprim	Inhibe la dihidrofolato reductasa y bloquea la síntesis de ácido fólico

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; PFP, proteínas fijadoras de penicilina.

sas diferentes. Algunas son específicas para penicilinas (es decir, penicilinasas), cefalosporinas (cefalosporinasas) o carbapenémicos (carbapenemasas), mientras que otras poseen un espectro amplio de actividad, incluyendo algunas que son capaces de inactivar la mayoría de antibióticos |3-lactámicos. Queda fuera del alcance de este capítulo llevar a cabo una descripción detallada de las |3-lactamasas, aunque consideramos pertinente introducir un breve comentario con el fin de comprender las limitaciones de los antibióticos (3-lactámicos. Un sistema de clasificación ha separado las |3-lactamasas en cuatro clases (A aD). Las (3-lactamasas pertenecientes a la clase A más frecuentes son SHV-1 y TEM-1, unas penicilinasas fabricadas por numerosos bacilos gramnegativos (p. ej., *Escherichia, Klebsiella)* y dotadas de actividad mínima frente a las cefalosporinas. Por desgracia, algunas mutaciones puntuales sencillas de algunos genes que codifican estas enzimas han creado |3-lactamasas con actividad frente a todas las penicilinas y las cefalosporinas. Estas enzimas reciben el nombre de **P-lactamasas de espectro extendido (ESBL)** y resultan especialmente problemáticas debido a que son codificadas por plásmidos que pueden transferirse de un microorganismo a otro. Las p-lactamasas incluidas en la clase B son metaloenzimas dependientes

de cinc que poseen un amplio espectro de actividad frente a todos los fármacos |3-lactámicos, entre ellos las cefaminicinas y los carbapenémicos. Las p-lactamasas de clase C se componen principalmente de cefalosporinasas codificadas por el cromosoma bacteriano. Su expresión suele encontrarse reprimida, aunque esta situación puede modificarse como consecuencia de la exposición a ciertos antibióticos |3-lactámicos «inductores» o por mutaciones en los genes encargados de controlar la expresión de estas enzimas. La expresión de este grupo de p-lactamasas resulta especialmente preocupante, ya que poseen actividad frente a las más potentes cefalosporinas de espectro extendido. La clase D de P-lactamasas engloba diversas penicilinasas fabricadas fundamentalmente por bacilos gramnegativos.

Penicilinas

Los antibióticos derivados de penicilina (tabla 20-2) son fármacos muy eficaces y cuya toxicidad es muy baja. El compuesto básico es un ácido orgánico con un anillo |3-lactámico obtenido a partir de cultivos del moho *Penicillium chrysogenum.* Cuando el hongo se cultiva mediante un proceso de fermentación, produce grandes cantidades de ácido 6-aminopenicilánico (el anillo |3-lactámico se fusiona con un anillo tiazólido). La modificación bioquímica de ese compuesto intermediario proporciona derivados con una menor inestabilidad en medio ácido, una mayor absorción en el tubo digestivo, una mayor resistencia a las penicilinasas o un mayor espectro que abarca bacterias gramnegativas.

Penicilina G se absorbe de forma incompleta por vía oral, ya que es inactivada por el ácido gástrico. Así pues, se usa principalmente por vía intravenosa en un número limitado de infecciones producidas por microorganismos sensibles. Penicilina V es más resistente al ácido gástrico y constituye la forma oral de elección para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias sensibles. Las **penicilinas resistentes a penicilinasa,** como meticilina y oxacilina, se emplean en el tratamiento de infecciones producidas por estafilococos sensibles. El fármaco ampicilina fue la primera **penicilina de amplio espectro,** aunque su espectro de acción frente a bacilos gramnegativos se limita básicamente a los géneros *Escherichia, Proteus* y *Haemophilus.* Otras penicilinas (p. ej., carbenicilina, ticarcilina, piperacilina) son activas frente a una gama más amplia de bacterias gramnegativas, como distintas especies de los géneros *Klebsiella, Enterobacter* y *Pseudomonas.*

Se han combinado ciertas penicilinas con **inhibidores de P-Iactamasas.** Los inhibidores de P-lactamasas (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) son relativamente inactivos por sí mismos, pero cuando se combinan con algunas penicilinas (p. ej., ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina) poseen actividad como tratamiento de algunas infecciones debidas a bacterias productoras de P-lactamasas. Los inhibidores se unen de forma irreversible a las P-lactamasas bacterianas susceptibles, inactivándolas (aunque no todas se unen a estos inhibidores) y permitiendo que el antibiótico al que se asocian actúe alterando la síntesis de la pared bacteriana.

Cefalosporinas y cefamicinas

Las cefalosporinas (tabla 20-3) son antibióticos P-lactámicos derivados del ácido 7-aminocefalosporánico que fueron aislados inicialmente a partir del moho *Cephalosporium.* Las cefamicinas están íntimamente relacionadas con las cefalosporinas, si bien contienen un radical de oxígeno en lugar de azufre en el anillo dihidrotiacina, lo que les confiere una estabilidad mayor frente a la hidrólisis por P-lactamasas. Estos dos grupos de antimicrobianos presentan el mismo mecanismo de acción que las penicilinas, pero poseen un espectro antibacteriano más amplio, son resistentes a muchas P-lactamasas y están dotados de unas propiedades farmacocinéticas superiores (como una semivida más prolongada).

TABLA 20-2. Penicilinas

Antibióticos	Espectro de actividad
Penicilinas naturales (bencilpenicilina, penicilina G) fenoximetil penicilina (penicilina V)	Activo frente a todos los estreptococos p-hemolíticos y la mayoría de otros estreptococos; actividad limitada frente a estafilococo; activo frente a meningococo y la mayoría de anaerobios grampositivos; pobre actividad frente a bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios
Penicilinas resistentes a penicilinasas: meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina	Similar a las penicilinas naturales excepto en que tienen mayor actividad frente a estafilococos
Penicilinas de amplio espectro: aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina); ureidopenicilina (piperacilina)	Actividad frente a cocos grampositivos equivalente a la de las penicilinas; activas frente a algunos bacilos gramnegativos, siendo piperacilina la más activa
p-lactámico con inhibidor de |3-lactamasa (ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulánico, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam)	Actividad similar a los p-lactámicos y además mejor actividad frente a los estafilococos productores de p-lactamasa y algunos bacilos gramnegativos; no inhibe todas las p-lactamasas; la más activa es piperacilina/tazobactam

TABLA 20-3. Algunos ejemplos de cefalosporinas y cefamicinas

Antibióticos	Espectro de actividad
De espectro reducido (cefalexina, cefalotina, cefazoüna, cefapirina, cefradina)	Actividad equivalente a oxacilina frente a bacterias grampositivas; alguna actividad frente a gramnegativos (p. ej., *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis)*
Cefalosporimas de espectro ampliado (cefaclor, cefuroxima)	Actividad equivalente a oxacilina frente a bacterias grampositivas; actividad mejorada frente a gramnegativos, que incluye *Enterobacter, Citrobacter* y algunas especies de *Proteus*
Cefamicinas de espectro ampliado (cefotetan, cefoxitina)	Actividad similar a cefalosprismas de espectro ampliado, pero menos susceptible a |3-lactamasas
De amplio espectro (cefixima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftacidima)	Actividad equivalente a oxacilina frente a bacterias grampositivas; actividad mejorada frente a gramnegativos, que incluye a *Pseudomonas*
De máximo espectro (cefepima, cefpiroma)	Actividad equivalente a oxacilina frente a bacterias grampositivas; actividad mejorada frente a gramnegativos

TABLA 20-4. Otros antibióticos (5-lactámicos

Antibióticos	Espectro de actividad
Carbapenémicos (¡mipenem, meropenem, ertapenem)	Antibióticos de amplio espectro activos frente a la mayoría de bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias, excepto estafilococo resistente a oxacilina, la mayoría de *Enterococcus faecium* y algunos bacilos gramnegativos (p. ej., algunas especies de *Burkholdería, Stenotrophomonas* y *Pseudomonas)*
Monobactámicos (aztreonam)	Activo frente a determinados bacilos gramnegativos aerobios pero inactivo frente a anaerobios o cocos grampositivos

Las modificaciones bioquímicas de la molécula básica del antibiótico dan lugar a fármacos con mejor actividad y propiedades farmacocinéticas. Las cefalosporinas cuentan con una actividad frente a bacterias gramnegativas mayor que las penicilinas. Esta actividad varía en las diferentes «generaciones» de cefalosporinas. La actividad de los antibióticos de **espectro reducido** de primera generación se limita básicamente a *Escherichia coli,* especies de *Klebsiella, Proteus mirabilis* y algunos cocos grampositivos sensibles a oxacilina. Muchos de los antibióticos de **espectro ampliado** de segunda generación son también activos frente a *Haemophilus influenzae,* los género *Enterobacter, Citrobacter, Serratia* y algunos anaerobios, como *Bacteroides fragilis.* Los antibióticos de tercera generación de **amplio espectro** y los de cuarta generación de **máximo espectro** disponen de actividad frente a la mayoría de enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa.* Los antibióticos de máximo espectro ofrecen una mayor estabilidad frente a las P-lactamasas. No obstante, las bacterias gramnegativas han desarrollado rápidamente resistencia a la mayoría de cefalosporinas y cefamicinas (principalmente como consecuencia de la producción de P-lactamasas), lo que ha restringido significativamente el empleo de estos fármacos.

Otros antibióticos p-lactámicos

Otro grupo de antibióticos p~lactámicos (tabla 20-4) son los **carbapenémicos** (p. ej., imipenem, meropenem, ertapenem) y los **monobactámicos** (p. ej., aztreonam). Los **carbapenémicos** configuran un importante grupo de antibióticos de amplio espectro prescritos con frecuencia que disponen de actividad frente a prácticamente todos los grupos de microorganismos, con tan sólo algunas excepciones (p. ej., se ha comunicado la existencia de resistencia en los estafilococos resistentes a oxacilina, algunas enterobacterias y *Pseudomonas,* y otros bacilos gramnegativos). Por el contrario, los monobactámicos son antibióticos de espectro reducido que únicamente son activos frente a bacterias gramnegativas aerobias. Las bacterias anaerobias y las grampositivas presentan resistencia a este grupo antímicrobiano. La ventaja de los antibióticos de espectro reducido radica en la posibilidad de utilizarlos en el tratamiento de microorganismos sensibles sin que ello conlleve ninguna alteración de la población bacteriana normal propia del paciente. A pesar de esta virtud, los monobactámicos no se utilizan de forma generalizada.

GLUCOPÉPTIDOS

El antimicrobiano conocido como **vancomicina,** inicialmente obtenido a partir de *Streptomyces orientalis,* es un glucopéptido complejo que interfiere en la síntesis de peptidoglucano de la pared celular de las bacterias grampositivas en fase de proliferación. Interacciona con el extremo D-alanina-D-alanina de las cadenas laterales de pentapéptido, lo cual provoca una interferencia estérica con la formación de puentes

entre las cadenas de peptidoglucano. Se usa para tratar infecciones por estafilococos resistentes a oxacilina y otras bacterias grampositivas resistentes a antibióticos |3~lactámicos. Carece de actividad frente a bacterias gramnegativas, ya que la molécula es excesivamente grande para atravesar los poros de la membrana exterior y alcanzar su diana de acción en el peptidoglucano. Además, algunos microorganismos presentan una resistencia intrínseca a vancomicina (p. ej., *Leuconostoc, Lactobacillus, Pediococcus* y *Erysipelothrix),* dado que su pentapéptido lateral terminal es un radical D-alanina-D-lactato que no se une a este antibiótico. Algunas especies de enterococo que contienen un terminal D-alanina-D-serina (como *Enterococcus gallinarum, Enterococcus casseliflavus)* también presentan resistencia intrínseca a vancomicina. Por último, algunas especies de enterococos (en especial, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis)* han adquirido resistencia a vancomicina. Los genes que codifican esta resistencia (principalmente *vanA* y *vanB),* los cuales participan también en la modificación del terminal pentapéptido, se transmiten a través de plásmidos y han limitado enormemente la utilidad de vancomicina en el tratamiento de las infecciones enterocócicas. Lo que es más importante, se ha llevado a cabo la transferencia *in vivo* del gen que codifica la resistencia a vancomicina contenido en el interior de un transposón en un plásmido conjugativo multirresistente de E. *faecalis* a una cepa multirresistente de *S. aureus.* Posteriormente, el transposón abandonó el plásmido de E. *faecalis* para recombinarse e integrarse en el plásmido de multirresistencia de *S. aureus.* Se formó, así, un plásmido que codificaba resistencia frente a los p-lactámicos, vancomicina, los aminoglucósidos y otros antibióticos: un plásmido que podía transferirse a otros estafilococos mediante un proceso de conjugación. Es evidente que esta resistencia supondría un notable problema médico si fuese generalizada.

POUPÉPTIDQS

El antibiótico **bacitracina,** un compuesto aislado a partir de *Bacillus licheniformis,* es un polipéptido que se emplea en preparados administrados por vía tópica (p. ej., cremas, pomadas, aerosoles) en el tratamiento de infecciones cutáneas por bacterias grampositivas (en especial, las debidas a *Staphylococcus* y *Streptococcus* del grupo A). Las bacterias gramnegativas son resistentes a este antimicrobiano. Este fármaco inhibe la síntesis de la pared bacteriana al interferir con la defosforilación y el reciclado del transportador lipídico encargado de transportar los precursores del peptidoglucano a través de la membrana citoplásmica hasta la pared celular. Por otra parte, puede dañar la membrana citoplásmica bacteriana e inhibir la transcripción del ácido ribonucleico (ARN). La resistencia a este antibiótico se debe probablemente a la falta de penetración en la bacteria.

Las **polimixinas** conforman un grupo de polipéptidos cíclicos derivados de *Bacillus polymyxa.* Estos antibióticos se insertan en las membranas bacterianas de forma semejante a un detergente al interactuar con los lipopolisacáridos y los fosfolípidos de la membrana externa, lo que comporta un aumento de la permeabilidad celular y provoca la muerte celular. Las polimixinas B y E (colistina) pueden ser nefrotóxicas. Así pues, su administración se ha limitado al tratamiento tópico de infecciones localizadas, como la otitis externa, las infecciones oculares y las infecciones cutáneas por microorganismos sensibles. La administración oral pretende esterilizar el intestino. Estos antibióticos disponen de actividad mayor frente a bacilos gramnegativos, ya que las bacterias grampositivas carecen de membrana externa.

ISONIACIDA, ETiONAMIDA, ETAMBUTOL YCICLOSERINA

Los antibióticos isoniacida, etionamida, etambutol y cicloserina actúan a nivel de la pared celular y se emplean en el tratamiento de infecciones por micobacterias. La **isoniacida** (ácido isonicotínico hidracida [INH]) posee actividad bactericida frente a micobacterias en fase de replicación activa. Aunque se desconoce su mecanismo exacto de acción, afecta la síntesis de ácido micólico (se interrumpe la desaturación de los ácidos grasos de cadena larga y la elongación de los ácidos grasos y los lípidos hidroxilo). El compuesto denominado **etionamida,** un derivado de la INH, también inhibe la síntesis de ácido micólico. Por su parte, **etambutol** interfiere en la síntesis de arabinogalactano en la pared celular y **cicloserina** inhibe dos enzimas, la d-alanino-d-alanina sintetasa y la alanino racemasa, las cuales participan en la síntesis de la pared celular. La resistencia a estos cuatro antibióticos se debe fundamentalmente a la falta de penetración en la bacteria o a la modificación de sus dianas moleculares.

Inhibición de la síntesis de proteínas

La segunda gran familia de antibióticos está formada por aquellos que actúan principalmente inhibiendo la síntesis de proteínas (véase tabla 20-1).

AMINOGLUCÓSIDOS

Los antibióticos aminoglucósidos (tabla 20-5) se componen de aminoazúcares unidos mediante enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Los antibióticos estreptomicina, neomicina, kanamicina y tobramicina se aislaron inicialmente a partir del género *Streptomyces,* mientras que gentamicina y sisomicina se obtuvieron a partir del género *Mícromonospora.* Por su parte, amikacina y netilmicina son derivados sintéticos de kanamicina y sisomicina, respectivamente. Para ejercer su acción atraviesan la membrana externa bacteriana (en las bacterias gramnegativas), la pared celular y la membrana citoplásmica hasta llegar al citoplasma, donde inhiben la síntesis de proteínas mediante su unión irreversible a las proteínas ribosómicas 3 OS. Esta unión a los ribosomas tiene dos

TABLA 20-5. Aminoglucósidos y aminociclitoles

Antibióticos	Espectro de actividad
Aminoglucósidos (estreptomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina)	Principalmente utilizados para tratar infecciones por bacilos gramnegativos; kanamicina tiene actividad limitada; tobramicina es ligeramente más activa que gentamicina frente a *Pseudomonas;* amikacina es la más activa; estreptomicina y gentamicina se utilizan asociadas con antibióticos que actúan sobre la pared celular para tratar infecciones por enterococos; estreptomicina es activa frente a micobacterias y algunos bacilos gramnegativos
Aminociclitol (espectinomicina)	Activa frente a *Neisseria gonorrhoeae*

TABLA 20-6. Macrólidos, lincosamida y tetraciclinas

Antibióticos	Espectro de actividad
Macrólidos (eritromicina, claritromicina, acitromicina)	Antibióticos de amplio espectro activos frente a bacterias grampositivas y algunas gramnegativas, *Neisseria, Legionella, Mycoplasma, Chlamydia, Chlamydophila, Treponema* y *Rickettsia;* claritromicina y acitromicina son activas frente a algunas micobacterias
Lincosamida (clindamicina)	Amplio espectro de actividad frente a cocos grampositivos y anaerobios
Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)	Antibióticos de amplio espectro con actividad similar a los macrólidos

efectos: la producción de proteínas anómalas como resultado de una lectura incorrecta del ARN mensajero (ARNm), y la interrupción de la síntesis de proteínas a raíz de la separación precoz del ribosoma del ARNm.

Los aminoglucósidos son antimicrobianos bactericidas como consecuencia de su habilidad para unirse irreversiblemente a los ribosomas y por lo general se utilizan en el tratamiento de numerosas infecciones graves por bacilos gramnegativos (p. ej., Enterobacteriaceae, *Pseudomonas y Acinetobacter)* y algunos microorganismos grampositivos. Su paso a través de la membrana citoplásmica es un proceso aerobio dependiente de energía, por lo que las bacterias anaerobias son resistentes a los aminoglucósidos. Los estreptococos y los enterococos presentan resistencia frente a los aminoglucósidos, ya que el fármaco es incapaz de atravesar la pared celular de estas bacterias. El tratamiento de estos microorganismos requiere la administración conjunta de un aminoglucósido y un inhibidor de la síntesis de la pared celular (p. ej., penicilina, ampicilina, vancomicina) que facilite la captación del primero.

Los aminoglucósidos utilizados con mayor frecuencia son **amikacina, gentamicina y tobramicina.** Los tres se emplean como tratamiento de infecciones sistémicas producidas por bacterias gramnegativas sensibles. El antibiótico **amikacina** posee la mejor actividad y con frecuencia se reserva al tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a gentamicina y tobramicina. Aunque su uso no es generalizado, se ha utilizado **estreptomicina** como tratamiento (en combinación con penicilina) de la tuberculosis, la tularemia y las infecciones estreptocócicas y estafllocócicas resistentes a gentamicina.

Los microorganismos pueden desarrollar resistencia a la acción antibacteriana de los aminoglucósidos a través de cuatro mecanismos distintos: 1) mutación del lugar de unión en el ribosoma, 2) disminución de la captación por la célula bacteriana, 3) aumento de la expulsión del antibiótico del interior de la célula o 4) modificación enzimática del antibiótico. El mecanismo más frecuente de resistencia a los aminoglucósidos se basa en la modificación enzimática de estas moléculas. Se lleva a cabo a través de la acción de fosfotransferasas (APH, de las cuales se han descrito siete), adeniltransferasas (ANT, de las cuales se conocen cuatro) y acetiltransferasas (AAC, dentro de las cuales se han descrito cuatro) sobre grupos amino e hidroxilo de la molécula del antibiótico. Las diferencias en la actividad antibacteriana de los distintos aminoglucósidos se ven determinadas por su relativa sensibilidad a estas enzimas. Los restantes mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos son relativamente infrecuentes. La resistencia asociada a la alteración del ribosoma bacteriano exige la introducción de una mutación sistemática en las distintas copias de los genes ribosómicos existentes en la célula bacteriana. La resistencia debida a la inhibición del transporte del antibiótico al interior de la bacteria se observa ocasionalmente en *Pseudomonas*, pero es más habitual en las bacterias anaerobias. Este mecanismo origina una resistencia cruzada de bajo nivel a todos los aminoglucósidos. La expulsión activa de estos antibióticos está restringida a las bacterias gramnegativas y es muy infrecuente.

Las tetraciclinas (tabla 20-6) son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que inhiben la síntesis proteica de la

bacteria al unirse de forma reversible a la subunidad 3 OS del ribosoma, inhibiendo así la unión del aminoacil ARN de transferencia (ARNt) al complejo ribosoma 30S-ARNm. Las tetraciclinas (es decir, **tetraciclina, doxiciclina, minociclina)** disponen de actividad en el tratamiento de las infecciones causadas por especies pertenecientes a los géneros *Chlamydia*, *Mycoplasma*, y *Rickettsia*, así como por algunas otras bacterias grampositivas y gramnegativas. Todas las tetraciclinas poseen un espectro de actividad semejante, diferenciándose sobre todo de otros antibióticos por sus propiedades farmacocinéticas (doxiciclina y minociclina se absorben con facilidad y presentan una semivida prolongada). La resistencia a las tetraciclinas puede ser consecuencia de una disminución de la penetración de los antibióticos en el interior de la bacteria, la expulsión activa del antibiótico al exterior de la célula, la alteración de la diana molecular en el ribosoma o la modificación enzimática del antibiótico. Las mutaciones en el gen cromosómico que codifica la proteína de la porina de la membrana externa, OmpF, pueden dar lugar a la aparición de resistencia de bajo nivel a las tetraciclinas y a otros antibióticos (p. ej., [3-Iactámicos, quinolonas, cloranfenicol).

Se han identificado una serie de genes en diferentes bacterias que controlan la actividad de expulsión de las tetraciclinas al entorno extracelular de la bacteria. Este mecanismo de resistencia es el más frecuente. La resistencia a las tetraciclinas puede también ser consecuencia de la producción de proteínas semejantes a los factores de elongación que protegen al ribosoma 30S. En este caso, el antibiótico puede aún unirse al ribosoma, pero no interrumpe la síntesis proteica.

OXAZOLIDONAS

Las oxazolidonas son una familia de antibióticos de espectro reducido; **linezolida** representa el miembro utilizado actualmente. Este fármaco inhibe el comienzo de la síntesis proteica al interferir con la formación de un complejo de inicio formado por el ARNt, el ARNm y el ribosoma. Se une a la subunidad 50S del ribosoma, de forma que distorsiona el sitio de unión del ARNt y evita la formación del complejo de inicio 70S. Este mecanismo de acción es exclusivo de las oxazolidonas, por lo que no existe resistencia cruzada con otros antibióticos inhibidores de la síntesis proteica. Linezolida dispone de actividad frente a todos los estafilococos, estreptococos y enterococos (incluso aquellas cepas con resistencia a penicilinas, vancomicina y aminoglucósidos). Dado que los enterococos multirresistentes son difíciles de tratar, el uso de linezolida se reserva generalmente para estas infecciones.

CLORANFENICOL

El **cloranfenicol** es un antibiótico de amplio espectro semejante al de las tetraciclinas, aunque no se emplea de modo frecuente en EE.UU. debido a que no sólo interfiere en la síntesis proteica de las bacterias, sino que interrumpe también la síntesis de proteínas en la médula ósea del ser humano, lo que puede producir discrasias sanguíneas, por ejemplo, anemia aplásica (1 de cada 24.000 pacientes tratados). Cloranfenicol ejerce su efecto bacteriostático con la unión reversible al componente peptidil transferasa de la subunidad ribosómica 50S, lo que inhibe la elongación peptídica. Se observa resistencia al cloranfenicol en las bacterias dotadas de un plásmido que codifique la enzima cloranfenicol acetiltransferasa, la cual cataliza la acetilación del grupo 3-hidroxi del cloranfenicol. El producto resultante no se puede unir a la subunidad 5 OS. Con menor frecuencia, alguna mutación cromosómica modifica las proteínas de las porinas de la membrana externa, lo que hace que los bacilos gramnegativos sean menos permeables.

MACRÓLIDOS

El antibiótico **eritromicina,** producido por *Streptomyces ery~ threus*, es el prototipo de esta familia de antibióticos (véase tabla 20-6). La estructura básica de esta clase de antimicrobíanos consta de un anillo de lactona macrocíclico unido a dos azúcares, desoxamina y cladinosa. Las modificaciones en la estructura del macrólido han dado lugar al desarrollo de nuevos fármacos, como **acitromicina** y **claritromicina.** Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos con un amplio espectro de acción. Se han utilizado en el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio debidas a los géneros *Mycoplasma, Legionella* y *Chlamydia.* así como en el tratamiento de infecciones por especies del género *Campylobacter* y bacterias grampositivas en pacientes alérgicos a penicilina. Casi todas las bacterias gramnegativas presentan resistencia a los macrólidos. Los compuestos acitromicina y claritromicina se han empleado, asimismo, en el tratamiento de infecciones por micobacterias (p. ej., complejo *Mycobacterium avium).* Los macrólidos ejercen su acción por medio de la unión reversible al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S, lo cual inhibe la elongación polipeptídica. La resistencia a los macrólidos suele ser consecuencia de la metilación del ARN ribosómico 23S, la cual impide la unión al antibiótico. Entre otros mecanismos de resistencia figuran la inactivación enzimática del antibiótico (esterasas, fosforilasas, glucosidasa) o mutaciones del ARNr 23S y proteínas ribosómicas.

CLINDAMICINA

El antibiótico **clindamicina** (el cual pertenece a la familia antimicrobiana de las lincosamidas) es un derivado de lincomicina, inicialmente aislado de *Streptomyces lincolnensis.* Al igual que cloranfenicol y los macrólidos, clindamicina inhibe la elongación de las proteínas al unirse al ribosoma 50S. Inhibe la peptidiltransferasa al interferir en la unión del complejo aminoácido-acil-ARNt. Este fármaco es activo frente a estafilococos y bacilos gramnegativos anaerobios pero, por lo general, carece de actividad frente a bacterias gramnegativas aeróbicas. La metilación del ARN ribosómico 23S en la bac-

TABLA 20-7. Quinolonas

Antibióticos	Espectro de actividad
Espectro reducido (ácido nalidíxico)	Activos frente a algunos bacilos gramnegativos; sin actividad frente a grampositivos
Amplio espectro (ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino)	Antibióticos de amplio espectro con actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas
Espectro ampliado (gatifloxacino, grepafloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino)	Antibióticos de amplio espectro con mejor actividad frente a bacterias grampositivas (sobre todo estreptococos y enterococos) que las quinolonas de generaciones anteriores; actividad frente a bacilos gramnegativos similar a la del ciprofloxacino y otras quinolonas similares

teria da lugar a la aparición de resistencias. Dado que tanto eritromicina como clindamicina pueden inducir esta resistencia enzimática (también mediada por plásmidos), existe resistencia cruzada entre estas dos clases antibióticas.

ESTREPTOGRAMINAS

Las estreptograminas conforman un grupo de péptidos cíclicos producidos por el género *Streptomyces.* Estos antibióticos se administran como una combinación de dos componentes, las estreptograminas del grupo A y estreptograminas del grupo B, las cuales actúan de forma sinérgica para inhibir la síntesis proteica. En la actualidad, el antibiótico disponible de esta familia de antibióticos es **quinupristina-dalfopristina.** La molécula de dalfopristina se une a la subunidad ribosómica 5 OS e induce un cambio conformacional que facilita la unión de quinupristina. La primera molécula impide la elongación de la cadena peptídica, mientras que la segunda provoca la liberación prematura de las cadenas peptídicas por parte del ribosoma. Este antibiótico combinado dispone de actividad frente a estafilococos, estreptococos y E. *faecium* (pero no *E. faecalis).* La administración de este antibiótico ha quedado restringida básicamente al tratamiento de las infecciones por E. *faecium* resistente a vancomicina.

Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

QUINOLONAS

Las quinolonas (tabla 20-7) constituyen una de las clases de antimicrobianos más utilizada. Se trata de antibióticos sintéticos que inhiben las enzimas topoisomerasa de ADN de tipo II (girasa) o topoisomerasa de tipo IV, las cuales son necesarias para la replicación, la recombinación y la reparación del ADN. La subunidad A de la girasa de ADN representa la diana principal de las quinolonas en las bacterias gramnegativas, mientras que la topoisomerasa de tipo IV es el objetivo primario en las grampositivas. La primera quinolona utilizada en la clínica fue el **ácido nalidíxico.** Este fármaco se empleó como tratamiento de infecciones de vías urinarias causadas por diversas bacterias gramnegativas, pero pronto apareció resistencia al mismo, por lo que se abandonó. Este antibiótico ha sido reemplazado actualmente por otras quinolonas más nuevas y más activas, como **ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino.** Las nuevas quinolonas (conocidas como fluoroquinolonas) se obtuvieron a través de la modificación del núcleo de quinolona formado por dos anillos. Estos antibióticos poseen una excelente actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque *Pseudomonas,* los estafilococos resistentes a oxacilina y los enterococos pueden desarrollar resistencia con cierta rapidez. En concreto, las nuevas quinolonas de espectro extendido presentan una actividad notable frente a bacterias grampositivas.

La resistencia frente a las quinolonas aparece como consecuencia de mutaciones cromosómicas de los genes estructurales que codifican la girasa de ADN y la topoisomerasa de tipo IV. Otros mecanismos se basan en la disminución de la captación del fármaco debido a mutaciones en los genes reguladores de la permeabilidad de membrana, y la sobreexpresión de bombas de expulsión que llevan a cabo una eliminación activa del fármaco. La codificación de cada uno de estos mecanismos reside en el cromosoma.

RIFAMPICINA Y RIFABUTINA

El antibiótico **rifampicina,** un derivado semisintético de rifamicina B producida por *Streptomyces mediterranei,* se une a la polimerasa de ARN dependiente de ADN e inhibe el inicio de la síntesis de ARN. Se trata de una molécula bactericida frente a *Mycobacterium tuberculosis* y con una intensa actividad frente a cocos grampositivos aeróbicos, incluidos estafilococos y estreptococos.

La rifampicina se usa frecuentemente en combinación con uno o más antibióticos, ya que la resistencia puede aparecer de forma rápida. La resistencia a rifampicina en las bacterias grampositivas procede de una mutación del gen cromosómico que codifica la subunidad |3 de la polimerasa de ARN. Las bacterias gramnegativas presentan una resistencia intrínseca a la rifampicina debido a una disminución de la captación de la molécula hidrofóbica del antibiótico. Por su parte, **rifabutina,** un antimicrobiano derivado de la rifa-

micina, posee un modo de acción y un espectro semejantes a los de rifampicina. Este antibiótico es especialmente activo frente a M. *avium.*

METRONIDAZOL

El antibiótico **metronidazol** se empleó inicialmente como tratamiento oral de la vaginitis por *Trichomonas.* Sin embargo, se observó que también disponía de eficacia en el tratamiento de la amebiasis, la giardiasis y las infecciones graves por bacterias anaerobias (incluyendo las debidas a *B. fragilis).* No posee ninguna actividad significativa frente a las bacterias aeróbicas o anaeróbicas facultativas. Las propiedades antimicrobianas de metronidazol son consecuencia de la reducción de su grupo nitrógeno por parte de la nitrorreductasa bacteriana, lo cual da lugar a metabolitos citotóxicos que alteran la integridad del ADN bacteriano. La aparición de resistencias deriva de una disminución de la captación de antibiótico o la eliminación de los metabolitos citotóxicos antes de que puedan interaccionar con el ADN bacteriano.

Antimetabolitos

Las **sulfonamidas** son antimetabolitos que compiten con el ácido p-aminobenzoico e impiden la síntesis de ácido fólico que requieren algunos microorganismos. Dado que los mamíferos no sintetizan ácido fólico (necesario como una vitamina), las sulfonamidas no interfieren en el metabolismo de las células de mamífero. El compuesto conocido como **trimetoprim** representa otro antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ácido fólico al inhibir la dihidrofolato reductasa, lo cual impide la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este proceso inhibe la formación de timidina, algunas purinas, metionina y glicina. Se usa con frecuencia en combinación con sulfametoxazol para formar un compuesto sinérgico que actúa en dos etapas de la síntesis de ácido fólico. Por su parte, **dapsona** y el ácido **p-aminosalicílico** son también antifolatos útiles en el tratamiento de infecciones por micobacterias.

Las sulfonamidas son activas frente a un amplio espectro de microorganismos grampositivos y gramnegativos, como *Nocardia, Chlamydia* y algunos protozoos. Las sulfonamidas de acción breve, como sulfisoxazol, constituyen uno de los fármacos de elección para tratar las infecciones agudas de las vías urinarias causadas por bacterias sensibles, como E. *coli.* La combinación trimetoprim-sulfametoxazol posee actividad frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos, y es el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones agudas y crónicas de vías urinarias. Esta combinación también es eficaz en el tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis carinü,* las infecciones bacterianas de vías respiratorias bajas, la otitis media y la gonorrea no complicada.

La resistencia a estos antibióticos puede ser consecuencia de varios mecanismos. Algunas bacterias, como *Pseudomonas,* presentan resistencia debido a la presencia de barreras de permeabilidad. El origen de la resistencia a trimetoprim puede deberse a una disminución de la afinidad de la dihidrofolato reductasa. Asimismo, las bacterias que emplean timidina exógena (p. ej., enterococos) poseen también una resistencia intrínseca.

Otros antibióticos

Clofacimina es un antibiótico lipofílico que se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) de las micobacterias. Presenta una significativa actividad frente a M. *tuberculosis,* es un fármaco de primera elección en el tratamiento de las infecciones por *Mycobacterium leprae,* y se ha recomendado como antibiótico de segunda elección en el tratamiento de infecciones por otras especies micobacterianas.

El antimicrobiano denominado **piracinamida** (PZA) es activo frente a M. *tuberculosis* en condiciones de pH bajo, como las imperantes en el interior de los fagolisosomas. La forma activa de este antibiótico es el ácido piracinoico, el cual se forma cuando PZA se hidroliza en el hígado. No se conoce el mecanismo de acción de PZA.

PREGUNTAS

1. Describa el mecanismo de acción de los siguientes antibióticos: penicilina, vancomicina, isoniacida, gentamicina, tetraciclina, eritromicina, polimixina, ciprofloxacino y sulfametoxazol.
2. Enumere los tres mecanismos que utilizan las bacterias para adquirir resistencia frente a los antibióticos β-lactámicos. ¿Cuál es el mecanismo responsable de la resistencia de *Staphylococcus* frente a oxacilina? ¿Y de *Pseudomonas frente* a imipenem? ¿Y de *S. pneumoniae* frente a penicilina?
3. ¿Por medio de qué tres mecanismos adquieren resistencia los microorganismos frente a los aminoglucósidos?
4. ¿Cuál es el mecanismo responsable de la resistencia a las quinolonas?
5. ¿En qué se diferencia el mecanismo de acción de trimetoprim y las sulfonamidas?

1. Describa el mecanismo de acción de los siguientes antibióticos: penicilina, vancomicina, isoniacida, gentamicina, tetraciclina, eritromicina, polimixina, ciprofloxacino y sulfametoxazol.
2. Enumere los tres mecanismos que utilizan las bacterias para adquirir resistencia frente a los antibióticos β-lactámicos. ¿Cuál es el mecanismo responsable de la resistencia de *Staphylococcus* frente a oxacilina? ¿Y de *Pseudomonas frente* a imipenem? ¿Y de 5. *pneumoniae* frente a penicilina?
3. ¿Por medio de qué tres mecanismos adquieren resistencia los microorganismos frente a los aminoglucósidos?
4. ¿Cuál es el mecanismo responsable de la resistencia a lasquinolonas?
5. ¿En qué se diferencia el mecanismo de acción de trimetoprim y las sulfonamidas?

Bibliografía

Kucers A, Bennett NM: *The use of antibiotics: A comprehensive review with clinical emphasis,* ed 4, Philadelphia, 1989, Lippincott.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Principles and practice of infectious diseases,* ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

Murray P et al: *Manual of clinical micwbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

CAPÍTULO 21

Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades bacterianas

Un gran número de las pruebas realizadas en los laboratorios de microbiología exige la recuperación de microorganismos viables. Esto significa que se debe recoger una muestra adecuada, la cual debe ser remitida al laboratorio con prontitud y en el medio de transporte adecuado E inoculada de forma que permita el crecimiento de los patógenos más probables. Se debe tener cuidado para evitar que la muestra se contamine con microorganismos clínicamente no significativos presentes en el medio ambiente o que habitualmente colonizan al paciente. La recogida de una muestra apropiada y su rápido envío al laboratorio clínico son responsabilidad fundamentalmente del médico del paciente, mientras que el microbiólogo clínico ha de seleccionar los sistemas de transporte y los métodos de cultivo adecuados. Sin embargo, estas responsabilidades no son mutuamente excluyentes. El microbiólogo debe estar preparado para indicar al médico las muestras que se deben recoger cuando se sospecha un determinado diagnóstico, y este debe proporcionar al microbiólogo la información acerca del diagnóstico clínico para que seleccione el medio y las condiciones de cultivo adecuadas. Los capítulos y las citas bibliográficas que siguen proporcionan información sobre la selección de los medios de cultivo para patógenos específicos. El principal objetivo de este capítulo, sin embargo, es orientar la recogida y el transporte adecuados de las diferentes muestras (tabla 21-1), así como proporcionar información general sobre el procesamiento de las mismas en el laboratorio. Se debe notificar al laboratorio la sospecha de un patógeno inusual o especialmente delicado (p. ej., *Bordetella pertussis, Francisella tularensis)* para garantizar la utilización de un sistema de transporte y los medios de cultivo adecuados.

Sangre

El hemocultivo constituye uno de los procedimientos más importantes que se realizan en el laboratorio de microbiología clínica. El éxito de esta prueba está directamente relacionado con los métodos que se utilizan para recoger la muestra de sangre. El factor más importante que determina el éxito de un hemocultivo es el volumen de sangre procesada. Por ejemplo, se produce un incremento del 40% en la tasa de cultivos positivos para microorganismos cuando se cultivan 20 mi de sangre en lugar de 10 mi debido a que más de la mitad de los pacientes septicémicos portan menos de un microorganismo por mililitro de sangre. Por eso se deben coger aproximadamente 20 mi de sangre para cada hemocultivo en un adulto, y volúmenes proporcionalmente menores en los niños y en los neonatos. La desinfección cuidadosa de la piel es un aspecto de gran importancia, ya que muchos pacientes hospitalizados son susceptibles a infecciones con microorganismos que colonizan su piel.

La bacteriemia y la fungemia se describen como la presencia de bacterias o de hongos, respectivamente, en el torrente circulatorio, y estas infecciones se conocen de manera conjunta como septicemia. Los estudios clínicos han demostrado que la septicemia puede ser continuada o intermitente. La **septicemia continuada** se produce fundamentalmente en pacientes con infecciones intravasculares (p. ej., endocarditis, tromboflebitis séptica, infecciones de catéteres intravasculares) o en septicemias devastadoras (p. ej., *shock* séptico). La **septicemia intermitente** se da en pacientes con infecciones en una localización distal (p. ej., pulmones, aparato genitourinario, partes blandas). El momento de la extracción de la sangre no es importante en los pacientes con septicemias continuas, pero sí lo es en aquellos con septicemias intermitentes. Por otra parte, debido a que los signos clínicos de septicemia (p. ej., fiebre, escalofríos, hipotensión) aparecen como respuesta a la liberación de endotoxinas o exotoxinas por parte de los microorganismos, estos signos se manifiestan hasta 1 hora después de que los microorganismos hayan pasado a sangre. Por tanto, es posible que existan pocos o ningún microorganismo en sangre cuando el paciente se torna febril.

TABLA 21-1. Recogida de muestras bacteriológicas para patógenos bacterianos

Muestra	Sistema de transporte	Volumen de la muestra	Otras consideraciones
Sangre: cultivo bacteriano habitual	Frasco de hemocultivo en medio con nutrientes	Adultos: 20 ml/cultivo Niños: 5-10 ml/cultivo Neonatos: 1-2 ml/cultivo	La piel se debe desinfectar con alcohol al 70% seguido de yodo al 2%; se recogen 2-3 cultivos cada 24 horas a no ser que el paciente esté en *shock* séptico o se deba comenzar con tratamiento antibiótico inmediato; la obtención de muestras debe estar separada por 30-60 minutos; la sangre se divide a partes iguales en dos frascos de medio con nutrientes
Sangre: bacterias ¡ntracelulares (p. ej., *Brucella, Francisella,* género *Neissería)*	El mismo que para los hemocultivos habituales; sistema de lisis-centrifugación	El mismo que para los hemocultivos habituales	Las consideraciones son las mismas que para los hemocultivos habituales; la liberación de las bacterias ¡ntracelulares puede mejorar la recuperación del microorganismo; el género *Neissería* se inhibe por algunos anticoagulantes (polianetosulfonato sódico)
Sangre: género *Leptospira*	Tubo estéril a heparina	1-5 mi	La muestra es útil sólo durante la primera semana de la enfermedad; después, se debe cultivar orina
Líquido cefalorraquídeo	Tubo estéril con tapón de rosca	Cultivo de bacterias: 1-5 mi Cultivo de micobacterias: tanto volumen como sea posible	Las muestras se deben recoger de forma aséptica y entregarse inmediatamente en el laboratorio; no se deben exponer ni al calor ni a la refrigeración
Otros líquidos normalmente estériles (p. ej., peritoneal, pleural, sinovial, pericárdico)	Pequeños volúmenes: tubos de rosca estériles; grandes volúmenes: frascos de hemocultivos con medio con nutrientes	Tanto volumen como sea posible	Las muestras se recogen con una aguja y una jeringa; el hisopo no se usa porque la cantidad de muestra recogida es inadecuada; no se debe inyectar aire en el frasco de cultivo debido a que inhibiría el crecimiento de los anaerobios
Catéter	Tubo de rosca estéril o un frasco estéril para muestra	N/A	El sitio de entrada debe ser desinfectado con alcohol; el catéter debe ser manipulado de un modo aséptico al llegar la muestra al laboratorio; el catéter se debe frotar sobre una placa de agar sangre y posteriormente desecharse
Respiratorio: faringe	Hisopo inmerso en el medio de transporte	N/A	Se procede a un legrado en el área de inflamación; se recoge el exudado si existe; se debe evitar el contacto con la saliva porque puede inhibir la recuperación de los estreptococos del grupo A
Respiratorio: epiglotis	Recogida de sangre para hemocultivos	El mismo que para los hemocultivos	La toma de muestras en la epiglotis puede precipitar el cierre completo de la vía aérea; se deben recoger hemocultivos para el diagnóstico específico
Respiratorio: senos	Tubo anaerobio estéril	1-5 mi	Las muestras se deben tomar con aguja y jeringa; el cultivo de la nasofaringe y de la orofaringe no tiene valor; las muestras se deben cultivar para bacterias aerobias y anaerobias
Respiratorio: vías inferiores	Frasco con tapón de rosca estéril; tubo o vial anaerobio sólo para las muestras recogidas, evitando la flora del tracto respiratorio superior	1-2 mi	Esputo expectorado: si es posible, el paciente se enjuaga la boca con agua antes de la recogida de la muestra; el paciente debe respirar profundamente y expectorar las secreciones de las vías respiratorias inferiores directamente en un frasco estéril; se debe evitar la contaminación con saliva. Muestras de broncoscopia: los anestésicos pueden inhibir el crecimiento bacteriano, por lo que las muestras se deben procesar inmediatamente; si se usa un broncoscopio «protegido», se pueden realizar cultivos para anaerobios. Aspirado pulmonar directo: las muestras se pueden procesar para cultivo de bacterias aerobias y anaerobias
Oído	Jeringa con tapón, sin aguja; tubos estériles con tapón de rosca	El volumen que se recoja	Las muestras se deben aspirar con una aguja y una jeringa; el cultivo del oído externo no tiene valor predictivo para la otitis media

(Continúa)

TABLA 21-1. Recogida de muestras bacteriológicas para patógenos bacterianos *(cont.)*

Muestra	Sistema de transporte	Volumen de la muestra	Otras consideraciones
Ojo	Inoculación de las placas a la cabecera del enfermo (sellar y transportar al laboratorio inmediatamente)	El volumen que se recoja	Para las infecciones de la superficie del ojo, las muestras se recogen con un hisopo o un legrado corneal; para las infecciones profundas, se realiza la aspiración del humorvítreo o acuoso; todas las muestras se deben introducir en un medio adecuado al ser recogidas; el retraso provocará la pérdida significativa de microorganismos
Exudados (trasudados, drenajes, úlceras)	Hisopo inmerso en el medio de transporte; aspirado en tubos estériles con tapón de rosca	Bacterias: 1-5 mi Micobacterias: 3-5 mi	Se debe evitar la contaminación con materiales de la superficie; las muestras son generalmente inadecuadas para el cultivo de anaerobios
Heridas (abscesos, pus)	Aspirado en tubos estériles con tapón de rosca o en un tubo o vial estéril para anaerobios	1-5 mide pus	Las muestras se deben obtener con aguja y jeringa estériles; la legra se utiliza para tomar muestras en la base de la herida; se deben evitar las muestras obtenidas con hisopo
"ejidos	Tubos estériles con tapón de rosca; un tubo o vial estéril para anaerobios	Muestra representativa del centro y del borde de la lesión	Los tejidos se deben poner de forma aséptica en un contenedor estéril apropiado; se debe coger una cantidad suficiente de tejido que permita recuperar pequeñas cantidades de microorganismos
Orina: porción media de la micción	Bote de orina estéril	Bacterias: 1 mi Micobacterias: >10 mi	Se debe evitar la contaminación de la muestra con bacterias de la uretra o de la vagina; se deshecha la primera porción de la orina de la micción; los microorganismos pueden crecer muy rápidamente en la orina, por lo que las muestras se deben transportar inmediatamente al laboratorio, conservarse en un medio bacteriostático o refrigerarse
Orina: cateterizada	Frasco de orina estéril	Bacterias: 1 mi Micobacterias: >10 mi	La cateterización no se recomienda para los cultivos habituales (riesgo de inducir infección); la primera porción de la orina recogida está contaminada por las bacterias uretrales, por lo que se debe desechar (de forma similar a las muestras de la orina media de la micción); las muestras se deben transportar rápidamente al laboratorio
Orina: aspirado suprapúbico	Tubo o vial estéril para anaerobios	Bacterias: 1 mi Micobacterias: >10 mi	Es una muestra invasiva, por lo que se evitan las bacterias uretrales; es el único método válido disponible para recoger muestras para cultivos de anaerobios; también es útil como medio de obtener muestras en niños o adultos que no son capaces de lograr muestras sin contaminar
Genitales	Hisopos especialmente diseñados para sondas de *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia*	N/A	Se deben tomar muestras del área de inflamación y del exudado; el endocérvix (no la vagina) y la uretra se deben cultivar para lograr una detección óptima
Heces	Frasco estéril con tapón de rosca	N/A	Es necesario el transporte rápido al laboratorio para evitar la producción de ácido por las bacterias fecales entéricos); no es adecuado para el cultivo de anaerobios; debido a que se inoculará un gran número de medios diferentes, no se debe usar el hisopo para la recogida de muestras

N/A, no aplicable.

En consecuencia, se recomienda recoger dos o tres muestras de sangre de forma aleatoria durante un período de 24 horas.

La mayor parte de las muestras de sangre se inoculan en frascos rellenos de caldos de cultivo enriquecidos. Esto se debe hacer cuando se recoge la muestra. Se deben inocular dos frascos de medio para cada cultivo con el fin de garantizar una recuperación máxima de microorganismos. Cuando estos botes de caldo inoculados llegan al laboratorio, se incuban a 3 7 °C y se inspeccionan a intervalos regulares para observar el crecimiento bacteriano. La mayor parte de los laboratorios llevan a cabo este proceso por medio de intrumentación automatizada para hemocultivos. Cuando se detecta crecimiento, los caldos son subcultivados con el propósito de aislar el microorganismo para su identificación y las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos. La mayor parte de los aislamientos con significación clínica se detectan en los 2 primeros días de incubación; sin embargo, todos los cultivos se deben incubar a lo largo de un período mínimo comprendido entre 5 y 7 días. Las incubaciones más prolongadas suelen resultar innecesarias, excepto en el caso de los microorganismos más delicados. Debido a la pequeña cantidad de microorganismos que están presentes en la sangre de un paciente séptico, no merece la pena teñir las extensiones con tinción de Gram para su observación al microscopio.

Líquido cefalorraquídeo

La meningitis bacteriana es una grave enfermedad que se asocia a una elevada morbimortalidad cuando se produce un retraso en el diagnóstico etiológico. Debido a que algunos de los patógenos frecuentes son lábiles (p. ej., *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumonías),* las muestras de líquido cefalorraquídeo se deben procesar inmediatamente después de su obtención. En ningún caso se debe refrigerar o calentar la muestra. La piel del paciente se desinfecta con alcohol y yodo antes de proceder a efectuar la punción lumbar, y el líquido cefalorraquídeo se recoge en tubos estériles con tapón de rosca. Cuando se recibe la muestra en el laboratorio de microbiología se concentra mediante centrifugación y el sedimento se utiliza para inocular medios bacteriológicos y para preparar una tinción de Gram. El técnico de laboratorio debe informar inmediatamente al médico si la tinción o el cultivo son positivos para microorganismos.

Otros líquidos normalmente estériles

Se pueden recoger varios líquidos que normalmente son estériles, entre ellos el líquido abdominal (peritoneal), torácico (pleural), sinovial y pericárdico, con el fin de llevar a cabo cultivos bacteriológicos. Cuando sea posible obtener una gran cantidad de líquido por aspiración (p. ej., peritoneal o pleural), se debe inocular en frascos de hemocultivo que contengan un medio con nutrientes. También se puede remitir una pequeña cantidad al laboratorio en un tubo estéril para que las muestras se puedan preparar con las tinciones adecuadas (p. ej., Gram, ácido-alcohol). Muchos microorganismos se asocian a infecciones en estas localizaciones, entre las que figuran las infecciones polimicrobianas por microorganismos aerobios y anaerobios. Por esta razón la tinción puede ser útil en la identificación de los microorganismos responsables de la infección. Puesto que puede existir un número relativamente bajo de microorganismos en la muestra (como resultado de la dilución de los microorganismos o su eliminación por la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión), es preciso cultivar el mayor volumen posible de líquido. Sin embargo, cuando únicamente se haya recogido una pequeña cantidad de líquido, la muestra se puede inocular directamente en un medio de agar y un tubo de medio de cultivo enriquecido. La muestra no se debe exponer al oxígeno debido a que podría contener microorganismos anaerobios (fundamentalmente en las muestras obtenidas de pacientes con infecciones intraabdominales o pulmonares).

Muestras de las vías respiratorias superiores

La mayoría de las infecciones bacterianas de la faringe se deben a *Streptococcus* del grupo A. Otras bacterias que pueden producir faringitis son *Corynebacterium diphteriae, B. pertussis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydophila pneumoníae* y *Mycoplasmapneumoniae.* Sin embargo, el aislamiento de estas especies bacterianas exige la utilización de técnicas especiales. Otras bacterias potencialmente patógenas, como *Staphylococcus aureus, S. pneumoniae, Haemophilus influenzae,* enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa,* pueden estar presentes en la bucofaringe, si bien rara vez producen faringitis.

Se debe utilizar un hisopo de Dacron o de alginato de calcio para obtener las muestras faríngeas. Se deben tomar muestras de la zona de las amígdalas, la faringe posterior y de cualquier exudado o zona ulcerada. Es preciso evitar la contaminación de la muestra con saliva, dado que las bacterias de la saliva pueden proliferar en exceso o inhibir el crecimiento de los estreptococos del grupo A. Si existe una seudomembrana (p. ej., en las infecciones por *Corynebacterium diphteriae),* se debe desprender una porción que se remitirá para su cultivo. Los estreptococos del grupo A y *Corynebacterium diphteriae* son muy resistentes a la desecación, por lo que no se necesitan precauciones especiales para el transporte de las muestras hasta el laboratorio. Por el contrario, las muestras recogidas para aislar *B. pertussis y Neisseria gonorrhoeae* se deben inocular en un medio de cultivo inmediatamente después de su obtención y antes de ser remitidas al laboratorio. Las muestras obtenidas para el aislamiento de C. *pneumoniae* y de *Mycoplasma pneumoniae* se deben enviar en un medio de transporte especial.

Los estreptococos del grupo A se pueden detectar directamente en las muestras clínicas mediante técnicas de inmunoensayo para el antígeno específico de grupo. Aunque estas

pruebas son muy específicas y están disponibles en muchos centros, carecen de sensibilidad y no se pueden utilizar para excluir de manera fiable el diagnóstico de faringitis estreptocócica del grupo A. En otras palabras, es preciso confirmar mediante cultivo la obtención de resultados negativos en dicha prueba.

Otras infecciones de las vías respiratorias superiores pueden afectar a la epiglotis y a los senos. Los intentos de tomar cultivos de la epiglotis pueden precipitar la obstrucción completa del flujo aéreo (fundamentalmente en niños). Por tanto, estos cultivos nunca se deben hacer. El diagnóstico específico de una infección de los senos requiere: 1) la aspiración directa del seno; 2) un transporte hasta el laboratorio adecuado para anaerobios (empleando un sistema que evite la exposición de los anaerobios al oxígeno y la desecación), y 3) procesamiento precoz. El cultivo de la nasofaringe y de la bucofaringe no es útil y no se debe llevar a cabo. Los patógenos que producen sinusitis con más frecuencia son *S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, S. aureus* y los anaerobios.

Muestras de las vías respiratorias **inferiores**

Se pueden utilizar varias técnicas para obtener muestras de las vías respiratorias inferiores, entre las que se incluyen la expectoración, la inducción con solución salina, la broncoscopia y la aspiración directa a través de la pared torácica. Dado que las bacterias de las vías respiratorias superiores pueden contaminar los esputos expectorados e inducidos, se deben examinar las muestras al microscopio con el fin de valorar la magnitud de la contaminación bucal y la utilidad del procesamiento de la muestra. Las muestras que contienen un gran número de células epiteliales escamosas sin predominio de bacterias en asociación con leucocitos no se deben procesar para su cultivo. La presencia de estas células indica que la muestra se ha contaminado con saliva. Esta contaminación se puede evitar mediante la obtención de la muestra utilizando broncoscopios especialmente diseñados para ello o por aspiración pulmonar directa. Estas técnicas invasivas se deben aplicar en caso de sospecha de una infección pulmonar por anaerobios, dado que la contaminación de la muestra por microorganismos de las vías respiratorias superiores comportaría su inutilización. La mayoría de los patógenos de las vías respiratorias inferiores crecen rápidamente (en 2 o 3 días); no obstante, algunas bacterias de desarrollo lento, como las micobacterias o las nocardias, pueden precisar de un período de incubación más prolongado.

El diagnóstico específico de las infecciones del oído medio requiere la utilización de la técnica de **timpanocentesis** (es decir, la aspiración de la secreción del oído medio). Sin embargo, no resulta necesaria en la mayor parte de los pacientes debido a que los patógenos más frecuentes que causan estas infecciones (S. *pneumoniae, H. influenzae y M. catarrhalis)* se pueden tratar empíricamente.

Las infecciones del oído externo se producen típicamente por P. *aeruginosa* («el oído del nadador») o por *S. aureus.* La muestra adecuada para el cultivo se obtiene mediante el legrado con hisopo de la zona del oído afectada.

La recogida de muestras para el diagnóstico de las infecciones oculares es difícil debido a que las muestras obtenidas son generalmente muy escasas y a que están presentes relativamente pocos microorganismos. Las muestras de la superficie ocular se deben recoger con un hisopo antes de aplicar anestésicos tópicos, seguido del legrado corneal si es necesario. El ojo se debe aspirar directamente para obtener muestras infraoculares. El medio de cultivo se debe inocular cuando se recogen las muestras y antes de que estas sean enviadas al laboratorio. Aunque los patógenos oculares más frecuentes crecen rápidamente (p. ej., *S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, P aeruginosa, Bacillus cereus),* algunos pueden necesitar tiempos de incubación prolongados (p. ej., estafilococos coagulasa-negativos) o el uso de medios de cultivo especializados *(Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis).*

Heridas, abscesos y tejidos

Las heridas abiertas y que drenan se pueden colonizar con frecuencia con microorganismos potencialmente patógenos que no tienen relación con el proceso infeccioso específico. Por eso es importante tomar muestras de la zona profunda de la herida después de haber limpiado la superficie. Cuando sea posible, se deben evitar los hisopos porque es difícil obtener una muestra representativa sin contaminación con los microorganismos que colonizan la superficie. Asimismo, los aspirados de un absceso cerrado se deben obtener tanto del centro como de las paredes del absceso. La simple colección de pus de un absceso generalmente no es rentable, debido a que la mayor parte de los microorganismos se replican activamente en la base del absceso más que en el centro. El drenaje de las infecciones de los tejidos blandos se puede recoger mediante aspiración. Si no es posible extraer este material, se puede inyectar una pequeña cantidad de solución salina en el tejido y después extraerse para cultivo. No se debe utilizar solución salina que contenga un conservante bactericida.

Los tejidos se deben obtener de las zonas representativas del proceso infeccioso, recogiendo múltiples muestras siempre que sea posible. La muestra de tejido se debe transportar en un bote estéril con tapón de rosca, y se debe añadir solución salina para evitar que se seque si la muestra obtenida es muy pequeña (p. ej., una muestra de biopsia). También se debe remitir una muestra de tejido para el examen histológico. Debido a que la obtención de muestras de tejidos necesita de procedimientos invasivos, se debe hacer un esfuerzo para ob-

tener una muestra adecuada y asegurarse de que dicha muestra se cultiva para todos los microorganismos clínicamente significativos que pueden ser responsables de la infección. Esto requiere una comunicación estrecha entre el clínico y el microbiólogo.

Orina

La orina es una de las muestras que con más frecuencia se remite para cultivo. Debido a que la uretra se encuentra colonizada por bacterias potencialmente patógenas, se debe desechar la primera porción de la orina recogida de la micción o mediante cateterización. Los patógenos del aparato genitourinario pueden crecer también en la orina, por lo que no se debe retrasar el traslado de las muestras al laboratorio. Si la muestra no se puede cultivar inmediatamente, se debe refrigerar o poner en un **conservante bacteriostático de la orina.** Una vez que la muestra se encuentra en el laboratorio, se inoculan de 1 a 10 ul en cada medio de cultivo (generalmente un medio de agar no selectivo y un medio selectivo). Esto se hace así para que el número de microorganismos en la orina se pueda cuantificar, lo que es útil para valorar el significado de un aislamiento, aunque en un paciente con piuría se debe considerar clínicamente significativo un número escaso de microorganismos. Se han desarrollado numerosos métodos para el cribado de la orina (p. ej., pruebas bioquímicas, tinciones al microscopio) que son muy utilizados; sin embargo, estos procedimientos no se deben recomendar porque no son sensibles en la detección de una bacteriuria de bajo grado clínicamente significativa.

Muestras genitales

A pesar de la gran variedad de bacterias que se asocian con las enfermedades de transmisión sexual, la mayor parte de los laboratorios se concentran en detectar *N. gonorrhoeae* y C. *trachomatís.* Tradicionalmente, esto se ha hecho inoculando la muestra en un sistema de cultivo selectivo para estos microorganismos. Sin embargo, se trata de un proceso lento, que lleva al menos 2 días para que se obtenga un cultivo positivo y más tiempo para lograr la identificación definitiva del aislamiento. También se ha visto que el cultivo no es sensible porque los microorganismos son extremadamente lábiles y mueren durante el transporte si este no se hace en condiciones óptimas. Por estas razones, los investigadores han desarrollado varios métodos que no son de cultivo. Los métodos más populares son los procedimientos de amplificación de los ácidos nucleicos (p. ej., la amplificación de secuencias de ácido desoxirribonucleico [ADN] especie-específicas mediante la reacción en cadena de la polimerasa, la reacción en cadena de la ligasa y otros métodos) para ambos microorganismos. La detección con sondas de estas secuencias amplificadas es tanto sensible como específica. Sin embargo, si los procedimientos de la prueba no se controlan cuidadosamente, puede producirse una contaminación cruzada. Si se emplea orina en estas pruebas debe hacerse la prueba con la primera orina evacuada.

La otra gran bacteria que produce una enfermedad de transmisión sexual es *Treponema pallidum,* el agente etiológico de la sífilis. Este microorganismo no se puede cultivar en el laboratorio clínico, por lo que el diagnóstico se hace mediante microscopía y serología. El material de las lesiones se debe examinar utilizando un microscopio de campo oscuro debido a que el microorganismo es demasiado fino para detectarse en un microscopio óptico convencional. Además, este microorganismo muere rápidamente cuando se expone al aire o a un ambiente seco, por lo que el examen al microscopio se debe llevar a cabo en el momento en el que se recoge la muestra.

Muestras de heces

Una gran variedad de bacterias puede producir infecciones gastrointestinales. Para que estas bacterias se puedan recuperar en el cultivo, se debe recoger una muestra de heces adecuada (lo que generalmente no es un problema en el paciente con diarrea), transportarse al laboratorio de forma que se asegure la viabilidad de los microorganismos infecciosos e inocularse en los medios de cultivo selectivo apropiados. Los hisopos rectales no se deben enviar, puesto que se tienen que inocular diferentes medios selectivos para poder recuperar así los varios patógenos posibles. La cantidad de heces que se recoge en un hisopo no sería adecuada.

Las muestras de heces se deben recoger en una cuña limpia y pasarse después a un frasco muy bien cerrado que sea resistente al agua. Las muestras se deben transportar rápidamente al laboratorio para evitar los cambios ácidos en las heces (producidos por el metabolismo bacteriano), que son tóxicos para microorganismos como *Shigella.* Si se piensa que va a haber un retraso, las heces se deben mezclar con un conservante como el tampón fosfato mezclado con glicerol o el medio de transporte Cary-Blair (si se sospecha infección por *Campy¡obacter).* Sin embargo, en general siempre es mejor el transporte rápido al laboratorio al uso de cualquiera de los medios de transporte.

Es importante notificar al laboratorio si se sospecha un patógeno entérico en particular, debido a que esto ayudará a seleccionar el medio de cultivo más adecuado. Por ejemplo, aunque las especies de *Vibrio* pueden crecer en los medios comunes que se utilizan para los coprocultivos, el uso de un medio selectivo para *Vibrio* facilita el aislamiento rápido y la identificación de este microorganismo. Además, algunos microorganismos no se aislan de forma habitual con los procedimientos de laboratorio. Por ejemplo, *Escherichia coli* enterotoxigénico puede crecer en los medios de cultivo habituales pero no se puede distinguir fácilmente de E. *coli* no patógeno. De la misma forma, no se espera que otros microorganismos se

encuentren en las muestras de heces porque su enfermedad está causada por una toxina que se produce en los alimentos y no por el crecimiento del microorganismo en el aparato digestivo (p. ej., *S. aureus).* El microbiólogo debe ser capaz de seleccionar la prueba adecuada (p. ej., cultivo, determinación de toxina) si se le indica el patógeno específico. *Clostridium difficile* es una causa significativa de enfermedad gastrointestinal asociada a antibióticos. Aunque el microorganismo se puede cultivar en las muestras de heces si dichas muestras llegan pronto al laboratorio, la forma más específica para diagnosticar la infección es detectar la toxina de *Clostridium difficile* en los extractos fecales. Las toxinas son las responsables de la enfermedad.

Debido a que múltiples bacterias, tanto patógenas como no patógenas, están presentes en las muestras de heces, es frecuente que se tarde al menos 3 días en aislar e identificar a un patógeno entérico. Por este motivo, los coprocultivos se utilizan para confirmar el diagnóstico clínico, y el tratamiento, si está indicado, no se debe retrasar a la espera de los resultados del cultivo. De hecho, las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos no se realizan con la mayor parte de los patógenos entéricos.

PREGUNTAS

1. ¿Cuál es el principal factor que influye en el aislamiento de los microorganismos de la sangre recogida en los pacientes con septicemia?
2. ¿Qué microorganismos son importantes en la etiología de la faringitis bacteriana?
3. ¿Qué criterios se deben utilizar para valorar la calidad de las muestras de las vías respiratorias inferiores?
4. ¿Qué métodos se utilizan para detectar las tres bacterias más frecuentes en las enfermedades de transmisión sexual?

Bibliografía

Forbes B et al: *Bailey and Scott's diagnostic microbiology,* ed 11, StLouis, 2002,Mosby.
Mandell G, Bennett J, Dolin R: *Principies andpractice of infectious diseases,* ed 6, New York, 2005, Churchill Livingstone.
Murray P et al: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

CAPÍTULO 22

Staphylococcus y microorganismos relacionados

Los cocos grampositivos son un grupo heterogéneo de bacterias. Las características que tienen en común son su forma esférica, su reacción a la tinción de Gram y la ausencia de endoesporas. La presencia o ausencia de **actividad catalasa** es una prueba sencilla que se utiliza para subdividirlas en varios géneros. Las catalasas son enzimas que catabolizan peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno gaseoso. Cuando se pone en contacto una gota de solución de peróxido de hidrógeno con una colonia productora de catalasa, aparecen burbujas a medida que se forma oxígeno gaseoso. En este capítulo se exponen los géneros aerobios catalasa-positivos (como *Staphylococcus, Micrococcus, Kocuria, Kytococcus* y *Alloiococcus);* mientras que los géneros aerobios catalasa-negativos (*Streptococcus, Enterococcus* y microorganismos relacionados) se especifican en los dos próximos capítulos, y los cocos anaerobios grampositivos *(Peptostreptococcus)* se describen en el capítulo 41.

El nombre del género *Staphylococcus* procede del griego *staphylé,* «racimo de uvas» (cuadro 22-1). Por tanto, la designación *Staphylococcus* se refiere a que las células de estos cocos se desarrollan en un patrón que recuerda a un racimo de uvas (figura 22-1); sin embargo, los microorganismos presentes en muestras clínicas aparecen como células aisladas, en pares o en cadenas cortas. La mayor parte de los estafilococos tiene un diámetro de entre 0,5 y 1 mm y son anaerobios facultativos (es decir, crecen aerobia y anaerobiamente) inmóviles capaces de crecer en un medio con una elevada concentración de sal (p. ej., cloruro sódico al 10%) y a temperaturas desde 18 hasta 40 °C. Estas bacterias están presentes en la piel y las mucosas del ser humano. En la actualidad, el género comprende 35 especies y 17 subespecies, muchas de las cuales se encuentran en el ser humano (tabla 22-1). Algunas especies se desarrollan en nichos muy específicos en los que se encuentran habitualmente. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* coloniza las narinas anteriores, *Staphylococcus capitis* crece en regiones con glándulas sebáceas (como la frente) y *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus homínis* se hallan en zonas dotadas de glándulas apocrinas (como la axila). Las bacterias del género *Staphylococcus* conforman un importante grupo de patógenos en el ser humano y originan un amplio espectro de enfermedades sistémicas que pueden poner en peligro la vida, infecciones de la piel, las partes blandas, los huesos y el aparato genitourinario e infecciones oportunistas (tabla 22-2). Las especies que se asocian con mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano son *S. aureus* (el miembro más virulento y mejor conocido del género), *Staphylococcus epidermidis, S. haemolyticus, Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus saprophyticus.* Las colonias de *S. aureus* son doradas debido a los pigmentos carotenoides que se forman durante su crecimiento, de ahí el nombre de la especie. Igualmente, representa la única especie colonizadora del ser humano que produce la enzima **coagulasa.** Cuando se suspende una colonia de *S. aureus* en un tubo con plasma, la coagulasa se une a un factor sérico y el complejo convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que da lugar a un coágulo. Dado que las restantes especies estafilocócicas carecen de la capacidad de producir coagulasa, son conocidas colectivamente como **estafilococos coagulasa-negativos.**

El género *Micrococcus* se ha subdividido en seis géneros, siendo *Micrococcus, Kocuria* y *Kytococcus* los que colonizan más a menudo la superficie cutánea del ser humano. Estos cocos remedan a los estafilococos y se pueden confundir con los estafilococos coagulasa-negativos. Aunque estas bacterias pueden producir infecciones oportunistas en algunos pacientes, su aislamiento en las muestras clínicas representa generalmente una contaminación por la microflora cutánea que carece de significación clínica.

Aüoiococcus otitidis es la única especie de este género. Se trata de un coco aerobio grampositivo que interviene en las infecciones crónicas del oído medio en niños. Es posible que se haya subestimado su función en la enfermedad como consecuencia de su lento desarrollo.

El resto de este capítulo se centra en la descripción de *Staphylococcus* y su función en la enfermedad humana.

CUADRO 22-1. Estafilococos importantes

Microorganismo	Origen histórico
Staphylococcus	*staphylé,* racimo de uvas; *coccus,* grano o baya (grano en forma de uva)
S. aureus	*aureus,* dorado (dorado o amarillo)
S. epidermidis	*epidermidis,* porción externa de la piel (de la epidermis o la porción externa de la piel)
S. lugdunensis	*Lugdunum,* denominación latina de Lyon, Francia, donde el microorganismo se aisló por vez pirmera
S. saprophyticus	*sapros,* pútrido; *phyton,* planta (saprofito o que se desarrolla en tejidos muertos)

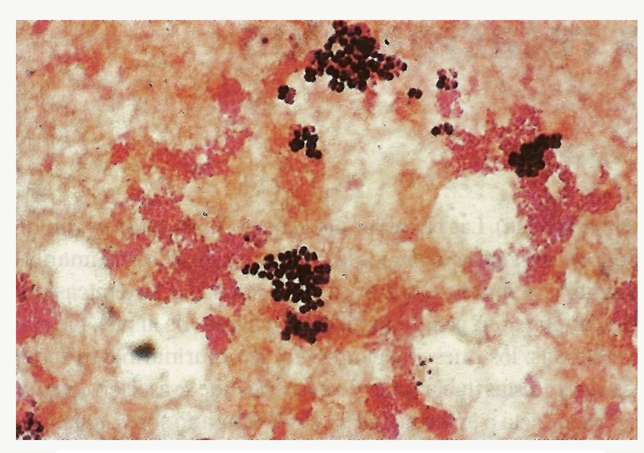


FIGURA 22-1. Tinción de Gram de *Staphylococcus aureus.*

TABLA 22-1. Colonización en el ser humano y enfermedad producida por *Staphylococcus*

Especies	Colonización	Enfermedad
S. aureus	Común	Común
S. epidermidis	Común	Común
S. saprophyticus	Común	Común
S. haemolyticus	Común	Común
S. lugdunensis	Común	Común
S. capitis	Común	Infrecuente
S. saccharolyticus	Común	Rara
S. warneri	Común	Rara
S. hominis	Común	Rara
S. auricularis	Común	Rara
S. cohnii	Común	Rara
S. xylosus	Infrecuente	Rara
S. simulans	Infrecuente	Rara
S. caprae	Infrecuente	Rara
S. pasteurí	Infrecuente	Rara
S. schleiferí	Rara	Rara

TABLA 22-2. Especies de *Staphylococcus* y sus enfermedades

Microorganismo	Enfermedades
Staphylococcus aureus	Cutáneas (carbuncos, foliculitls, forúnculos, ¡mpétigo infección de heridas); mediadas por toxinas (intoxicación alimentaria, síndrome de la piel escaldada, síndrome del *shock* tóxico); otras (artritis séptica, bacteriemia, empiema, endocarditis, osteomielitis, neumonía)
Staphylococcus epidermidis	Bacteriemia; endocarditis; heridas quirúrgicas; infecciones del tracto urinario; infecciones oportunistas de los catéteres, anastomosis, prótesis y dispositivos de diálisis peritoneal
Staphylococcus saprophyticus	Infecciones del tracto urinario; infecciones oportunistas
Staphylococcus lugdunensis	Artritis, bacteriemia, endocarditis, infecciones del aparato genitourinario e infecciones oportunistas
Staphylococcus haemolyticus	Bacteriemia, endocarditis, infección de heridas, Infecciones óseas y articulares, Infecciones oportunistas e infecciones del tracto urinario

Fisiología y estructura

La estructura de la pared celular estafilocócica se ilustra en la figura 22-2.

CÁPSULA Y CAPA DE POLISACÁRIDO EXTRACELULAR

La capa más externa de la pared celular estafilocócica se puede recubrir de una cápsula de polisacárido. Se han identificado once serotipos capsulares de *S. aureus,* y casi todas las infecciones se asocian a los serotipos 5 y 7. Los serotipos 1 y 2 se asocian a cápsulas de gran grosor y colonias de aspecto mucoide. La cápsula protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorganismos por los leucocitos polimorfonucleares (PMN). La mayor parte de los estafilococos producen una biopelícula hidrosoluble laxa **(capa de polisacárido extracelular)** formada por monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos en una cantidad que depende de factores genéticos y de las condiciones de crecimiento. Esta sustancia extracelular une las bacterias a tejidos y cuerpos extraños, como catéteres, injertos, prótesis valvulares y articulares y derivaciones, Esta propiedad es particularmente importante para la supervivencia de los estafilococos coagulasa-negativos, los cuales son relativamente avtrulentos.

PEPTÍDOGLUCANO

El peptídoglucano representa la mitad de la pared celular en peso, característica que comparten todas las bacterias grampositivas. El peptídoglucano está formado por capas de cadenas

de glucanos construidas con 10 o 12 subunidades alternantes de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. Las cadenas laterales de oligopéptidos están unidas a las subunidades de ácido N-acetilmurámico y se entrecruzan por medio de puentes peptídicos. Por ejemplo, las cadenas de glucanos de *S. aureus* se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina unidos a la L-lisina en una cadena oligopeptídica y a la D-alanina en la cadena adyacente. A diferencia de lo que sucede en las bacterias gramnegativas, la capa de peptidoglucano en los microorganismos" grampositivos se compone de numerosas capas entrecruzadas, lo que confiere una mayor rigidez a la pared celular. El peptidoglucano posee una actividad de tipo endotoxina, ya que estimula la producción de pirógenos endógenos, la activación del complemento, la formación de interleucina-1 por parte de los monocitos y la agregación de los leucocitos PMN (un proceso que origina la formación de abscesos).

ÁCIDOS TEICOICOS

Los **ácidos teicoicos** constituyen otro destacado componente de la pared celular, en la que representan entre un 30% y un 50% de su peso seco. Los ácidos teicoicos son polímeros fosfatados específicos de especie que se unen de manera covalente a residuos de ácido N-acetilmurámico de la capa de peptidoglucano o a través de una unión lipofílica a la membrana citoplásmica (ácidos lipoteicoicos). El ácido teicoico de ribitol con residuos de N-acetilglucosamina («polisacárido A») se encuentra presente en *S. aureus,* mientras que el ácido teicoico de glicerol con residuos glucosilo («polisacárido B») aparece en *S. epidermidis.* Los ácidos teicoicos median en la unión de los estafilococos a las superficies mucosas a través de su unión específica a la fibronectina. Aunque los ácidos teicoicos son poco inmunogénicos, estimulan una respuesta humoral específica cuando se encuentran unidos al peptidoglucano. Se ha vigilado esta respuesta humoral con el fin de detectar la enfermedad estafilocócica sistémica, si bien dispone de una sensibilidad menor que otras pruebas diagnósticas y no se utiliza actualmente.

PROTEÍNA A

La superficie de la mayoría de las cepas de *S. aureus* (pero no la de los estafilococos coagulasa-negativos) está recubierta de la **proteína A.** Esta proteína se une a la capa de peptidoglucano o a la membrana citoplásmica y tiene afinidad de unión especial el receptor Fe de las inmunoglobulinas IgGr; IgG_2 e IgG_4, lo que previene de forma eficaz la eliminación inmunitaria del microorganismo mediada por anticuerpos. La proteína A extracelular se puede unir también a los anticuerpos, formando inmunocomplejos con el consiguiente consumo de complemento. La proteína A se ha usado en ciertas pruebas serológicas en las que se ha utilizado *S. aureus* recubierto de proteína A como portador inespecífico de anticuerpos frente a otros antígenos. Además, la detección de la proteína A puede utilizarse en pruebas específicas de identificación de *S. aureus.*

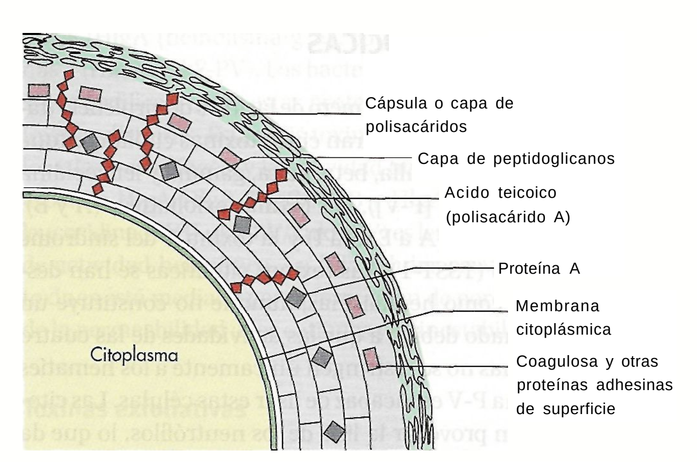


FIGURA 22-2. Estructura de la pared celular estafilocócica.

COAGULASAYOTR/ >ROTEINAS ADHESINAS DE SUPERFICIE

En los estafilococos se han identificado numerosas proteínas de superficie. La superficie externa de la mayoría de las cepas de *S. aureus* contiene un **factor de agregación** (también llamado **coagulasa ligada).** Esta proteína constituye un destacado factor de virulencia en *S. aureus.* Se une al fibrinógeno y lo convierte en fibrina insoluble, lo que hace que los estafilococos se agreguen o formen grupos. La detección de esta proteína constituye la prueba principal de identificación de *S. aureus.* Hay otras proteínas de superficie importantes también para la adherencia a las proteínas de la matriz del anfitrión, que a su vez se une a los tejidos del anfitrión (p. ej., fibronectina, fibrinógeno, elastina, colágeno). Las proteínas adhesinas de superficie presentes en estafilococos y otras bacterias se han denominado proteínas MSCRAMM (componentes microbianos de superficie que reconocen moléculas adhesivas de la matriz).

MEMBRANA CITOPLÁSMICA

La **membrana citoplásmica** se compone de un complejo de proteínas, lípidos y una pequeña cantidad de hidratos de carbono. Actúa de barrera osmótica para la célula y proporciona una sujeción para la biosíntesis celular y las enzimas respiratorias.

Patogenia e inmunidad

La patología de las infecciones estafilocócicas depende de la producción de proteínas de superficie que intervienen en la adhesión de las bacterias a los tejidos del organismo anfitrión y la fabricación de proteínas extracelulares, como toxinas específicas y enzimas hidrolíticas. La expresión de los genes que codifican exoproteínas se encuentra controlada fundamentalmente por un regulador global, *agr,* el cual está controlado, a su vez, por factores ambientales, la densidad celular y la disponibilidad de energía.

TOXINAS ESTAFILOCOCICAS

S. aureus produce un gran número de factores de virulencia (tabla 22-3), entre los que figuran cinco toxinas citolíticas (que dañan la membrana) (alfa, beta, delta, gamma y leucocidina de Panton-Valentine [P-V]), dos toxinas exfoliativas (A y B), ocho enterotoxinas (A a E, G a I) y la toxina-1 del síndrome del *shock* tóxico (TSST-1). Las toxinas citolíticas se han descrito también como hemolisinas, aunque no constituye un nombre adecuado debido a que las actividades de las cuatro primeras toxinas no se restringen únicamente a los hematíes y la leucocidina P-V es incapaz de lisar estas células. Las citotoxinas pueden provocar la lisis de los neutrófilos, lo que da lugar a la liberación de las enzimas lisosomales que posteriormente dañan los tejidos circundantes. Una citotoxina, la leucocidina de P-V, se ha relacionado con infecciones cutáneas graves.

La toxina exfoliativa A, las enterotoxinas y TSST-1 pertenecen a una clase de polipéptidos conocidos como **superantígenos.** Estas toxinas se unen en los macrofagos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (CPH II), las cuales interaccionan con la subunidad b de los receptores específicos de los linfocitos T y originan una proliferación inespecífica de estos linfocitos y la liberación de citocinas, las cuales provocan daño tisular ulterior.

Toxina alfa

La toxina alfa (a), la cual puede estar codificada tanto en el cromosoma bacteriano como en un plásmido, es un polipéptido

TABLA 22-3. Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*

Factores de virulencia	Efectos biológicos
Componentes de la estructura	
Cápsula	Inhibe la quimiotaxis y la fagocitosis; inhibe la proliferación de las células mononucleares; facilita la adherencia a los cuerpos extraños
Peptidoglucano	Proporciona estabilidad osmótica; estimula la producción de pirógenos endógenos (actividad de tipo endotoxina); quimioatrayente leucocitario (formación de abscesos); inhibe la fagocitosis
Ácido teicoico	Regula la concentración catiónica de la membrana celular; se une a la fibronectina
Proteína A	Inhibe la eliminación mediada por anticuerpos al unirse a los receptores Fe de IgG_t, IgG_2 e IgG_4; quimioatrayente leucocitario; anticomplemento
Membrana citoplásmica	Barrera osmótica; regula el transporte hacia el interior y el exterior de la célula; localizacion de enzimas biosintéticas y respiratorias
Toxinas	
Citotoxinas (a, p\ 8, y, y leucocidina)	Tóxicas para muchas células, incluyendo leucocitos, eritrocitos, macrofagos, plaquetas y fibroblastos
Toxinas exfoliativas (ETA, ETB)	Proteasas séricas que rompen los puentes intercelulares del estrato granuloso de la epidermis
Enterotoxinas (A-E, G-I)	Superantígenos (estimulan la proliferación de los linfocitos T y la liberación de citocinas); estimulan la liberación de mediadores inflamatorios en los mastocitos, aumentando el peristaltismo intestinal y la pérdida de líquidos, así como la aparición de náuseas y vómitos
Síndrome del *shock* tóxico toxina-1	Superantígeno (estimula la proliferación de los linfocitos T y la liberación de citocinas); produce la extravasación o la destrucción celular de las células endoteliales
Enzimas	
Coagulasa	Convierte el fibrinógeno en fibrina
Catalasa	Cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno
Hialuronidasa	Hidroliza los ácidos hialurónicos en el tejido conectivo, facilitando la diseminación de los estafilococos en los tejidos
Fibrinolisina	Disuelve los coágulos de fibrina
Lipasas	Hidroliza los lípidos
Nucleasas	Hidroliza el ADN
Penicilasa	Hidroliza las penicilinas

de 33.000 D producido por la mayoría de las cepas de *S. aureus* que causan enfermedad en el ser humano. La toxina altera el músculo liso de los vasos sanguíneos y es tóxica para muchas células, como hematíes, leucocitos, hepatocitos y plaquetas. Se integra en regiones hidrofóbicas de la membrana de la célula del huésped y forma poros de 1 a 2 nm. El rápido flujo de salida de K^+ y de entrada de Na^+, Ca^{2+} y otras moléculas pequeñas conduce a aumento de volumen por osmosis y a lisis. La sensibilidad varía según la especie animal (los hematíes del conejo tienen una sensibilidad 1000 veces mayor que las células del ser humano) y el tipo de célula (p. ej., los fibroblastos pueden reparar el daño en la membrana de una forma más eficaz que los hematíes). Se cree que la toxina a es un mediador importante del daño tisular en la enfermedad estafilocócica.

Toxina beta

La **toxina beta (P),** conocida también como **esflngomielinasa C,** es una proteína termolábil de 3 5.000 D producida por la mayoría de las cepas de *S. aureus* que provocan enfermedad en el ser humano y los animales. Esta enzima presenta especificidad para la esíingomielina y la lisofosfatidilcolina, y es tóxica para diversas células, entre las que se encuentran los hematíes, los fibroblastos, los leucocitos y los macrófagos. Cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana en las células susceptibles, y la lisis es proporcional a la concentración de esfingomielina expuesta en la superficie celular. Se cree que este mecanismo es responsable de las diferencias de sensibilidad de las distintas especies a la toxina. En el ser humano no se ha demostrado aún la función de la toxina p\ aunque se cree que es responsable, junto con la toxina a, de la destrucción tisular y la formación de los abscesos característicos de la enfermedad estafilocócica.

Toxina delta

La **toxina delta (8)** es un polipéptido de 3000 D producido por casi todas las cepas de *S. aureus* y la mayoría de las restantes especies estafilocócicas (p. ej., *S. epidermidis, S. haemolyticus).* La toxina tiene un amplio espectro de actividad citolítica, afecta a los hematíes, muchas otras células de los mamíferos y las estructuras de las membranas intracelulares. Esta toxicidad de membrana relativamente inespecífica concuerda con la noción que afirma que la toxina actúa como un surfactante que altera las membranas celulares mediante una acción de tipo detergente.

Toxina gamma y leucocidina de Panton-Valentine

La **toxina gamma (y)** (fabricada por la mayoría de las cepas de *S. aureus)* y la **leucocidina P-V** (elaborada por <5% de las :epas de esta especie) son toxinas formadas por dos componentes que constan de dos cadenas de polipéptidos: el componente S (proteínas de elución lenta) y el componente F proteínas de elución rápida). Se han identificado tres proteínas S (HlgA [hemolisina g A], HlgC, LukS-PV) y dos proteínas F (HlgB, LukF-PV). Las bacterias que producen ambas toxinas codifican todas estas proteínas y podrían producir seis toxinas distintas. Estas seis toxinas pueden lisar los neutrófilos y los macrófagos, y la actividad hemolítica más intensa se asocia a HlgA/HlgB, HlgC/HlgB y HlgA/LukF-PV. La toxina leucocidina P-V (LukS-PV/LukF-PV) es leucotóxica, pero carece de actividad hemolítica. La lisis celular provocada por estas toxinas está mediada por la formación de poros con aumento de la permeabilidad a los cationes y la inestabilidad osmótica.

Toxinas exfoliativas

El **síndrome de la piel escaldada estafilocócica (SPEE),** un espectro de enfermedades que se caracteriza por dermatitis exfoliativa, está mediado por toxinas exfoliativas. La prevalencia de la producción de toxina en las cepas de *S. aureus* varía en función de la distribución geográfica, pero generalmente se encuentra entre menos de un 5% y un 10%. Se han identificado dos formas distintas de toxina exfoliativa (ETA y ETB), y ambas pueden producir enfermedad. ETA es termoestable y codificada por un gen cromosómico, mientras que ETB es termolábil y mediada por un plásmido. Los estudios ultraestructurales han puesto de manifiesto que la exposición a las toxinas, las cuales son serina proteasas, se sigue de separación de los puentes intracelulares (desmosomas) en el estrato granuloso de la epidermis. Se ignora cuál es el mecanismo preciso de esta acción. Las toxinas no se asocian a procesos de citólisis ni inflamación, por lo que en la capa de la epidermis afectada no están presentes estafilococos ni leucocitos (lo cual constituye un importante dato diagnóstico). Después de la exposición de la epidermis a la toxina, se desarrollan anticuerpos neutralizantes protectores, lo que lleva a la resolución del proceso tóxico. El SPEE se observa fundamentalmente en niños pequeños, y rara vez se describe en niños mayores o en adultos. Ello podría deberse al hecho que ETA y ETB se unen a los glucolípidos del tipo GM4, los cuales se encuentran en la epidermis de los neonatos susceptibles, pero no en la de los niños mayores o los adultos.

Enterotoxinas

Se han identificado ocho tipos de **enterotoxinas estafilocócicas** (A a E; G a I) y tres subtipos de la enterotoxina C. Las enterotoxinas son estables a 100 °C durante 30 minutos y resistentes a la hidrólisis de las enzimas gástricas y yeyunales. Por ello, cuando un alimento se ha contaminado por estafilococos productores de enterotoxinas y se han producido las toxinas, el hecho de volver a calentar ligeramente la comida o la exposición a los ácidos gástricos carecen de capacidad protectora frente a la acción de estos compuestos. Estas toxinas son producidas por una proporción de cepas de *S. aureus* comprendida entre el 30 y el 50%. La enterotoxina A es la toxina que se asocia con mayor frecuencia a la enfermedad. Las enterotoxinas C y D se encuentran en los productos lácteos contaminados,

y la enterotoxina B produce colitis seudomembranosa estafilocócica. Se conoce en menor medida la prevalencia de las restantes toxinas. Se ignora cuál es el mecanismo exacto de acción de la toxina, ya que no se dispone de ningún modelo animal adecuado. Estas toxinas son superantígenos capaces de inducir la activación inespecífica de los linfocitos T y la liberación de citocinas. Los cambios histológicos característicos observados en el estómago y el yeyuno consisten en la infiltración de neutrófilos en el epitelio y la lámina propia subyacente, con pérdida de las células en borde de cepillo del yeyuno. Se cree que la estimulación de la liberación de los mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos origina la emesis característica de la intoxicación alimentaria estafilocócica.

Toxina-1 del síndrome del *shock* tóxico (TSST-1)

La TSST-1, antes conocida como exotoxina pirogénica C y enterotoxina F, es una exotoxina termoestable y resistente a la proteólisis de 22.000 D y codificada por un gen cromosómico. Se estima que el 90% de las cepas de *S. aureus* causantes del síndrome del *shock* tóxico (SST) asociado a la menstruación y la mitad de las cepas causantes de otras formas de SST producen TSST-1. Tan sólo el 15% de las restantes cepas de *S. aureus* fabrica esta toxina. La expresión *in vitro* de TSST-1 exige una alta concentración de oxígeno y pH neutro. A ello podría deberse la prevalencia baja del SST comparada con las infecciones de herida por *S. aureus* (una situación en la que el ambiente de un absceso es relativamente anaerobio y acídico). La enterotoxina B y, rara vez, la enterotoxina C, originan la mitad de los casos de SST no asociados a la menstruación. TSST-1 es un superantígeno que estimula la liberación de citocinas y provoca extravasación de células endoteliales, mientras que a altas concentraciones tiene efecto citotóxico en las células. La capacidad de TSST-1 para atravesar las barreras mucosas, incluso cuando la infección está localizada en la vagina o la herida, provoca los efectos sistémicos del SST. La muerte de las pacientes aquejadas de SST se produce como consecuencia de un *shock* hipovolémico que origina insuficiencia multiorgánica.

ENZIMAS ESTAFILOCÓCICAS

Las cepas de *S. aureus* poseen dos formas de **coagulasa:** ligada y libre. La coagulasa que se une a la pared del estafilococo puede convertir directamente el fibrinógeno en fibrina insoluble para forzar la agregación de los estafilococos. La coagulasa libre logra el mismo resultado al reaccionar con un factor del plasma (una globulina, factor que reacciona con la coagulasa) para originar una estafilotrombina, un factor semejante a la trombina. Este factor cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina insoluble. El papel de la coagulasa en la patogenia de la enfermedad es especulativo, pero la coagulasa puede provocar la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico, de forma que la infección quede localizada y los microorganismos estén protegidos de la fagocitosis. Algunas especies de estafilococos fabrican coagulasa, pero se trata fundamentalmente de patógenos animales que rara vez participan en la infección en el ser humano.

:

Catalasa

El peróxido de hidrógeno se puede acumular durante el metabolismo bacteriano o con posterioridad a la fagocitosis. Todos los estafilococos producen **catalasa,** la cual cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.

Hialuronidasa

La **hialuronidasa** hidroliza los ácidos hialurónicos, los mucopolisacáridos ácidos que se encuentran en la matriz acelular del tejido conectivo. La enzima favorece la diseminación de *S. aureus* en los tejidos. Más del 90% de las cepas de Sí *aureus* es capaz de producir esta enzima.

Fibrinolisina

Prácticamente todas las cepas de *S. aureus* fabrican **fibrinolisina,** conocida también como **estafilocinasa,** la cual puede disolver los coágulos de fibrina. La estafilocinasa es diferente de las enzimas fibrinolíticas producidas por los estreptococos.

Lipasas

Todas las cepas de *S. aureus* y más del 30% de las cepas de *Staphylococcus* coagulasa-negativos producen diferentes **lipasas.** Como indica su nombre, estas enzimas hidrolizan los lípidos, una función esencial para garantizar la supervivencia de los estafilococos en las zonas sebáceas del organismo. Se cree que la presencia de estas enzimas es necesaria para que los estafilococos puedan invadir los tejidos cutáneos y subcutáneos, y para el desarrollo de infecciones cutáneas superficiales (p. ej., forúnculos, carbunco).

Nucleasa

La **nucleasa** termoestable es otro marcador de *S. aureus,* si bien otras especies también producen esta enzima. Se desconoce la función de esta enzima en la patogenia de la infección.

Penicilinasa

Más del 90% de los estafilococos aislados eran sensibles a la penicilina en 1941, el año en que el antibiótico se usó en clínica por primera vez. Los microorganismos desarrollaron con rapidez resistencia a la penicilina por su produción de **penicilinasa** ((3-lactamasa). La amplia distribución de esta enzima se aseguró por la presencia en plásmidos transmisibles.

Epidemiología

Los estafilococos son ubicuos. Todas las personas portan estafilococos coagulasa-negativos en la piel, y es frecuente la colonización transitoria de los pliegues cutáneos húmedos con *S. aureus* (cuadros 22-2 y 22-3). En los neonatos se observa con frecuencia la colonización del ombligo, la piel y la región perianal por *S. aureus. S. aureus* y los estafilococos coagulasa-negativos se encuentran, igualmente, en la bucofaringe, el aparato digestivo y el sistema genitourinario. El estado de portador permanente o temporal de *S. aureus* en niños mayores y adultos es más frecuente en la nasofaringe que en la bucofaringe. Aproximadamente el 15% de los adultos sanos son portadores permanentes de *S. aureus* en la nasofaringe, aunque se ha descrito una incidencia más elevada en los pacientes hospitalizados, el personal sanitario, los sujetos aquejados de enfermedades eccematosas de la piel y aquellos que utilizan frecuentemente agujas, ya sea de forma ilegal (p. ej., drogodependientes) o por motivos médicos (p. ej., pacientes con diabetes insulino-dependiente, sujetos que se vacunan frente a la alergia o que se someten a hemodiálisis). La adherencia de estos microorganismos al epitelio mucoso está regulada por las adhesinas estafilocócicas de superficie celular.

La diseminación de bacterias es frecuente y la responsable de muchas de las infecciones adquiridas en el hospital como consecuencia de la presencia de los estafilococos en la piel y en la nasofaringe. Los estafilococos son sensibles a las temperaturas elevadas, así como a los desinfectantes y las soluciones antisépticas; sin embargo, los microorganismos pueden sobrevivir en las superficies secas durante períodos de tiempo prolongados. Estas bacterias se pueden transferir a una persona vulnerable por contacto directo o a través de fómites (p. ej., ropa contaminada, sábanas). Debido a ello, el personal sanitario debe utilizar técnicas adecuadas de lavado de manos para evitar la transmisión de estafilococos a sus pacientes o entre los propios pacientes.

CUADRO 22-2. Resumen de *Staphylococcus aureus*

Fisiología y estructura:
Cocos grampositivos catalasa-positivos organizados en grupos
Anaerobio facultativo (capaz de crecer en condiciones aerobias y anaerobias)
Cápsula y capa de polisacárido extracelular
Coagulasa (factor de agregación) y otras proteínas adhesinas de superficie
Ácido teicoico ribitol específico de especies con residuos de N-acetilglucosamina («polisacárido A»)
Proteína A específica de especie

Virulencia:
Véase tabla 22-4

Epidemiología:
Flora normal de la piel y de las superficies mucosas
Los microorganismos pueden sobrevivir en las superficies secas durante largos períodos de tiempo (debido a la gruesa capa de peptidoglucanos y a la ausencia de membrana externa: características de todas las bacterias grampositivas)
Transmisión de persona a persona a través de contacto directo o de la exposición a fómites contaminados (p. ej., sábanas, ropa)
Los factores de riesgo son la presencia de cuerpos extraños (p. ej., astilla, sutura, prótesis, catéter), cirugía previa, uso de antibióticos que supriman la flora microbiana normal
Pacientes con riesgo de enfermedades específicas: lactantes (síndrome de la piel escaldada), niños pequeños con higiene personal deficiente (impétigo y otras infecciones cutáneas), mujeres menstruantes (síndrome del *shock* tóxico), pacientes portadores de catéteres intravasculares (bacteriemia y endocarditis) o derivaciones (meningitis) y pacientes con afectación de la función respiratoria o antecedentes de infección respiratoria vírica (neumonía)
Las infecciones tienen una distribución universal y generalmente no tienen una prevalencia estacional (excepto que las intoxicaciones alimentarias son más frecuentes en verano y en las vacaciones navideñas)

Enfermedades:
Véase la tabla 22-2
Las enfermedades producidas por toxinas incluyen la intoxicación alimentaria, el síndrome del *shock* tóxico y el síndrome de la piel escaldada
Las enfermedades piógenas incluyen el impétigo, la foliculitis, los forúnculos, el carbunco y las infecciones de las heridas
Otras enfermedades sistémicas (que generalmente se asocian con bacteriemia) son la neumonía (típicamente después de una infección respiratoria viral), el empiema (complicación de la neumonía o de la intervención quirúrgica), la artritis séptica, la osteomielitis, la endocarditis aguda y la bacteriemia relacionada con el catéter

Diagnóstico:
La microscopía es útil en las infecciones piógenas pero no en las infecciones del torrente sanguíneo o en las infecciones mediadas por toxinas
Los estafilococos crecen rápidamente cuando se cultivan en medios no selectivos
La detección de los antígenos estafilocócicos por serología tiene generalmente escaso valor

Tratamiento, control y prevención:
Los antibióticos de elección son oxacilina (u otras penicilinas resistentes a la penicilinasa) o vancomicina para las cepas resistentes a oxacilina
El foco de la infección (p. ej., absceso) se debe identificar y drenar
El tratamiento es sintomático en los pacientes con intoxicación alimentaria (aunque se debe identificar el origen de la infección para establecer las medidas preventivas adecuadas)
La curación adecuada de las heridas y el uso de desinfectantes ayuda a prevenir las infecciones
El lavado de manos y la cobertura de la piel expuesta ayuda al personal sanitario a prevenir la infección o la extensión a otros pacientes

CUADRO i de ios estafiíococos coaguiasa-negativos

Fisiología y estructura:
Cocos grampositivos catalasa-positivos, coagulasa-negativos que forman racimos
Anaerobios facultativos (capaces de crecimiento aerobio y anaerobio)
Ácido teicoico específico de especie
Cápsula (capa de polisacárido extracelular) presente

Virulencia:
Véase tabla 22-3

Epidemiología:
Flora humana normal de la piel y de las superficies mucosas
Los microorganismos pueden sobrevivir en las superficies secas durante períodos de tiempo prolongados
La transmisión de persona a persona ocurre a través del contacto directo o de la exposición a fómites contaminados (aunque la mayor parte de las infecciones se producen con los propios microorganismos del paciente)
Los pacientes de riesgo son los que tienen cuerpos extraños (p. ej., sutura, prótesis, derivación o catéter)
Los microorganismos son ubicuos, por lo que no hay restricciones geográficas ni estacionales

Enfermedades:
Véase tabla 22-2
Bacteriemia relacionada con el catéter
Endocarditis subaguda asociada a patología valvular previa o a válvulas protésicas
Infección de derivación en el sistema nervioso central
Infección de las heridas quirúrgicas cuando existe un cuerpo extraño (p. e¡., sutura, prótesis, soporte)

Diagnóstico:
Igual que en las infecciones por 5. *aureus*

Tratamiento, control y prevención:
Los antibióticos de elección son oxacilina (u otras penicilinas resistentes a la penicilinasa) o vancomicina para las cepas resistentes a oxacilina
Generalmente es necesario retirar el cuerpo extraño para que el tratamiento tenga éxito
El tratamiento precoz de la endocarditis o de las infecciones de derivación es necesario para evitar posterior daño tisular o la formación de inmunocomplejos
I mantenimiento de catéteres intravasculares estériles ayuda a prevenir las infecciones

CUADRO 22-4. Entermeaaaes estaruococicas: resúmenes clínicos

Staphylococcus aureus

Enfermedades mediadas por toxinas
Síndrome de la piel escaldada: descamación diseminada del epitelio en lactantes; ampollas carentes de microorganismos o leucocitos
Intoxicación alimentaria: después de haber ingerido alimentos contaminados con la toxina termoestable, inicio rápido de vómitos intensos, diarrea y cólicos; resolución en el plazo de 24 horas
***Shock* tóxico:** intoxicación multisistémica caracterizada en un primer momento por la presencia de fiebre, hipotensión y un exantema maculoeritematoso; elevada mortalidad en ausencia de tratamiento antibiótico inmediato y eliminación del foco de la infección

Infecciones supurativas
impétigo: infección cutánea localizada que se caracteriza por la presencia de vesículas rellenas de pus sobre una base eritematosa
Foliculitis: impétigo que afecta a los folículos pilosos
Forúnculos: grandes nodulos cutáneos rellenos de pus y dolorosos
Carbuncos: unión de forúnculos con extensión hacia los tejidos subcutáneos e indicios de enfermedad sistémica (fiebre, escalofríos, bacteriemia)
Bacteriemia y endocarditis: diseminación de bacterias hacia la sangre desde un foco de infección; la endocarditis se caracteriza por daños al revestimiento endotelial del corazón
Neumonía y empiema: consolidación y formación de abscesos en los pulmones; se observa en sujetos muy jóvenes, ancianos y en pacientes con enfermedad pulmonar de base o reciente; se ha reconocido una forma grave de neumonía necrosante con *shock* séptico y mortalidad alta
Osteomielitis: destrucción de huesos, en especial del área metafisaria de los huesos largos
Artritis séptica: articulación eritematosa dolorosa con acumulación de material purulento en el espacio articular

Otras especies de *Staphylococcus*

Infecciones de heridas: caracterizadas por la presencia de eritema y pus en el lugar de una herida traumática o quirúrgica; *S. aureus* y los estafilococos coagulasa-negativos pueden originar infecciones asociadas a cuerpos extraños
Infecciones del aparato genitourinario: disuria y piuría en mujeres jóvenes sexualmente activas *(S. saprophyticus),* sujetos con catéteres urinarios (otros estafilococos coagulasa-negativos) o tras la inoculación del aparato genitourinario debido a bacteriemia *(S. aureus)*
Infecciones de catéteres y derivaciones: respuesta inflamatoria crónica a bacterias que recubren un catéter o una derivación (más a menudo por estafilococos coagulasa-negativos)
Infecciones de prótesis: infección crónica de dispositivo caracterizada por dolor localizado y fallo mecánico del mismo (con mayor frecuencia por estafilococos coagulasa-negativos)

Enfermedades clínicas

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

S. aureus causa enfermedad mediante la producción de toxina o a través de la invasión directa y la destrucción del tejido (cuadro 22-4). Las manifestaciones clínicas de algunas enfermedades estafllocócicas se deben casi exclusivamente a la actividad de la toxina (p. ej., SPEE, intoxicación alimentaria estafilocócica y SST), mientras que otras afecciones son consecuencia de la proliferación de los microorganismos, la cual da lugar a la formación de abscesos y la destrucción tisular (p. ej., infecciones cutáneas, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis y artritis séptica) (figura 22-3). La producción de enfermedad en presencia de un cuerpo extraño (p. ej., astilla, catéter, anastomosis, prótesis valvular o articular) re-

quiere un número significativamente menor de estafilococos. Del mismo modo, los pacientes con alteraciones congénitas asociadas a defectos en la quimiotaxis o la respuesta fagocítica (como el síndrome de Job-Buckley, el síndrome de Wiskott-Aldrich o la enfermedad granulomatosa crónica) son más vulnerables a las enfermedades estafilocócicas.

Síndrome de la piel escaldada estafilocócica (SPEE)

En el año 1878, Gottfried Ritter von Rittershain describió 297 lactantes menores de 1 mes que presentaban una enfermedad exfoliativa ampollosa. La enfermedad descrita por este investigador, conocida ahora como **enfermedad de Ritter** o SPEE, se caracteriza por el inicio brusco de un eritema peribucal localizado (enrojecimiento e inflamación alrededor de la boca) que se extiende por todo el organismo a lo largo de los 2 días siguientes. Una ligera presión desprende la piel (signo de Nikolsky positivo), y poco después se forman grandes ampollas y vesículas cutáneas que se siguen de descamación epitelial (figura 22-4). Las ampollas contienen un líquido claro, pero no microorganismos ni leucocitos, un hallazgo compatible con la asociación de la enfermedad con una toxina bacteriana. El epitelio recupera su estructura en un plazo comprendido entre 7 y 10 días, cuando aparecen los anticuerpos protectores. No se forman cicatrices debido a que la necrosis afecta solamente a la capa superior de la epidermis. A pesar de tratarse de una enfermedad fundamentalmente de neonatos y niños pequeños, la tasa de mortalidad es baja. Cuando se produce, la muerte suele deberse a una infección bacteriana secundaria de las zonas de piel afectadas.

El **impétigo ampolloso** es una forma localizada de SPEE. Las cepas específicas de *S. aureus* productoras de toxina (p. ej., el fago tipo 71) se asocian a la formación de ampollas cutáneas superficiales (figura 22-5). A diferencia de lo que ocurre en los sujetos con las manifestaciones diseminadas de SPEE, los pacientes aquejados de impétigo ampolloso muestran ampollas localizadas que arrojan resultados positivos en los cultivos. El eritema no se extiende más allá de los límites de la ampolla y no está presente el signo de Nikolsky. La enfermedad se da principalmente en lactantes y niños pequeños y se transmite con facilidad.

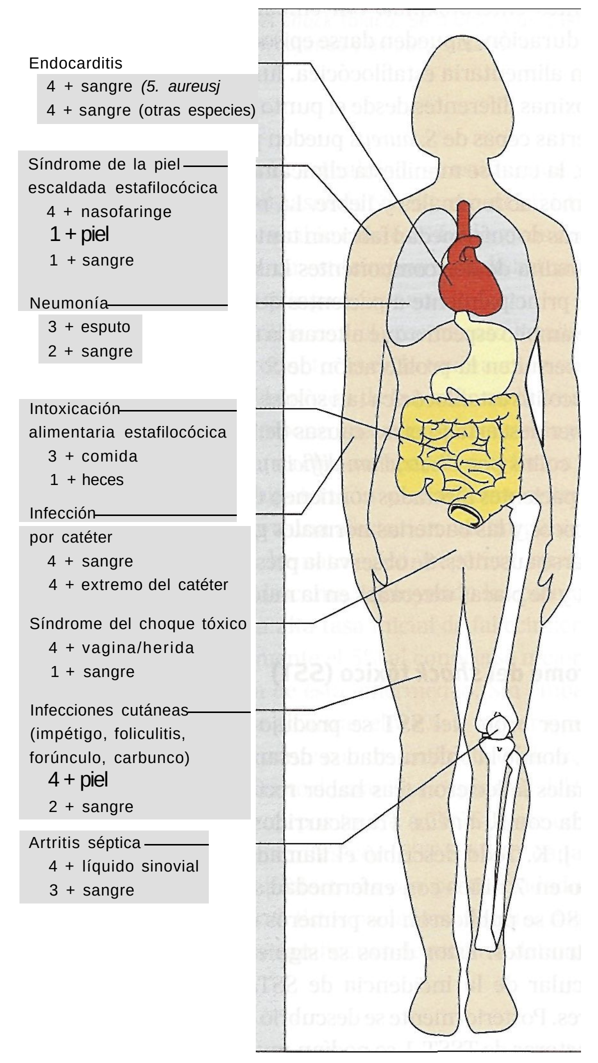


FIGURA 22-3. Enfermedades estafilocócicas. Aislamiento de estafilococos de las zonas de infección. 1+, menos del 10% de cultivos positivos; 2+, del 10% al 50% de cultivos positivos; 3+, del 50% al 90% de cultivos positivos; 4+, más del 90% de cultivos positivos.

Intoxicación alimentaria estafilocócica

La intoxicación alimentaria estafilocócica, una de las enfermedades más frecuentes transmitidas por los alimentos, representa una intoxicación en mayor medida que una infección. La enfermedad se debe a la acción de una toxina

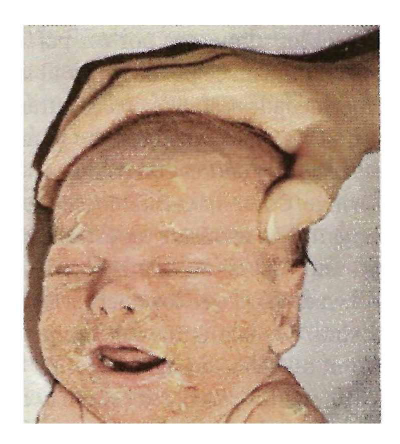




FIGURA 22-4. Síndrome de la piel escaldada estafilocócica. (Tomado de Emond RT, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases*, London, 1987, Wolfe.)

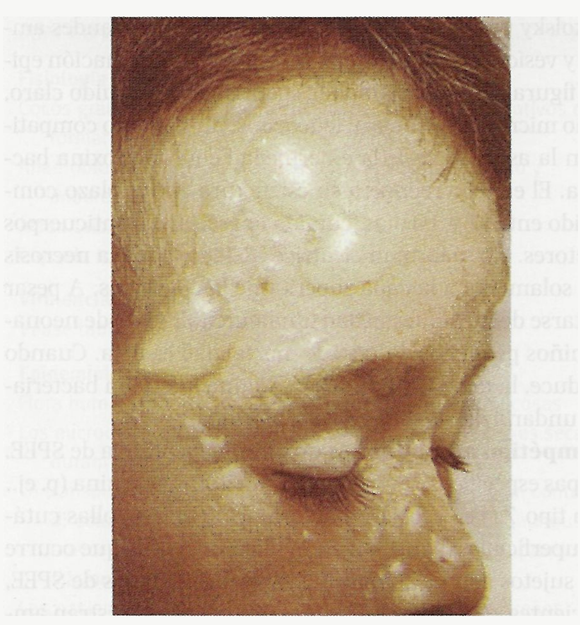


FIGURA 22-5. Impétigo ampolloso, una forma localizada de síndrome de la piel escaldada estafllocócica. (Tomado de Emond RT, Rowland HAK: *A color atlas ofinfectious diseases,* London, 1987, Wolfe.)

bacteriana presente en los alimentos más que al efecto directo de los microorganismos en el paciente. Los alimentos que se contaminan con mayor frecuencia son las carnes elaboradas, como el jamón y el cerdo curados con sal, los bollos rellenos de crema, la ensalada de patatas y los helados. El crecimiento de *S. aureus* en las carnes curadas con sal se corresponde con su capacidad de proliferar en presencia de concentraciones elevadas de sal. A diferencia de lo que ocurre con muchas otras formas de intoxicación alimentaria, en las que el reservorio animal desempeña una relevante función, la intoxicación alimentaria estafllocócica es consecuencia de la contaminación de los alimentos por un portador humano. Aunque la contaminación se puede evitar al impedir que los sujetos con enfermedades estafllocócicas cutáneas evidentes preparen los comidas, aproximadamente la mitad de las infecciones procede de portadores con colonización asintomática de la nasofaringe. Cuando los estafilococos se han introducido en los alimentos (a través de un estornudo o una mano contaminada), estos deben permanecer a temperatura ambiente o más elevada para que los microorganismos crezcan y liberen la toxina. Los alimentos contaminados no presentan un aspecto ni un sabor desagradables. El calentamiento posterior de los alimentos comporta la destrucción de las bacterias, pero no inactiva las toxinas termoestables.

El inicio de la enfermedad es abrupto y rápido, con un período medio de incubación de 4 horas tras la ingestión de la comida, lo que también corresponde a una enfermedad producida por una toxina preformada. Los estafilococos ingeridos no producen moléculas adicionales de la toxina, por lo que la evolución de la enfermedad es rápida y sus síntomas duran generalmente menos de 24 horas. La intoxicación alimentaria estafllocócica se caracteriza por la aparición de vómitos importantes, diarrea, dolor abdominal y náuseas. Se ha descrito la presencia de sudoración y cefalea, pero no de fiebre. La diarrea es acuosa y no sanguinolenta, y puede producirse deshidratación como consecuencia de la importante pérdida de líquidos.

Los microorganismos productores de toxinas se pueden cultivar a partir de los alimentos contaminados cuando el proceso de preparación de los mismos no haya sido capaz de destruirlos. Las enterotoxinas son termoestables, por lo que los alimentos contaminados se pueden analizar para determinar la presencia de toxinas en una institución sanitaria pública, aunque estas pruebas rara vez se llevan a cabo.

El tratamiento se centra en el alivio de los espasmos abdominales y la diarrea, y la reposición hídrica. El tratamiento antibiótico no está indicado debido a que, como se ha comentado, la enfermedad ha sido causada por una toxina preformada y no por microorganismos en proceso de replicación. Los anticuerpos capaces de neutralizar la toxina pueden conferir protección y existe una limitada reactividad cruzada entre las diferentes enterotoxinas. Sin embargo, la inmunidad es de corta duración, y pueden darse episodios posteriores de intoxicación alimentaria estafllocócica, fundamentalmente por enterotoxinas diferentes desde el punto de vista serológico.

Ciertas cepas de *S. aureus* pueden producir también enterocolitis, la cual se manifiesta clínicamente con diarrea acuosa, espasmos abdominales y fiebre. La mayoría de las cepas productoras de enfermedad fabrican tanto enterotoxina A como la leucotoxina de dos componentes LukE/LukD. La enterocolitis afecta principalmente a pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro que alteran la microflora normal del colon y permiten la proliferación de *S. aureus.* El diagnóstico de enterocolitis estafllocócica tan sólo se puede confirmar después de haber descartado otras causas de infección más frecuentes (p. ej., colitis por *Clostridium difflcüe).* Por lo general, las heces de los pacientes afectados contienen un número elevado de estafilococos y las bacterias normales gramnegativas suelen encontrarse ausentes. Se observa la presencia de leucocitos en las heces, y de placas ulceradas en la mucosa del colon.

Síndrome del *shock* tóxico (SST)

El primer brote del **SST** se produjo en Australia en el año 1928, donde la enfermedad se desarrolló en 21 niños, 12 de los cuales fallecieron tras haber recibido una vacuna contaminada con *S. aureus.* Transcurridos 50 años desde este episodio, J. K. Todd describió el llamado **síndrome del *shock* tóxico** en 7 niños con enfermedad sistémica, y en el verano de 1980 se publicaron los primeros casos de SST en mujeres menstruantes. Estos datos se siguieron de un aumento espectacular de la incidencia de SST, fundamentalmente en mujeres. Posteriormente se descubrió que las cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1 se podían multiplicar rápidamente en los tampones superabsorbentes y liberar la toxina. Después de la retirada de estos tampones, la incidencia de la enfermedad, fundamentalmente en las mujeres menstruantes, des-

FIGURA 22-6. Síndrome del *shock* tóxico. Se muestra un caso de infección mortal con afectación cutánea y de partes blandas.



FIGURA 22-7. Impétigo pustuloso. Se pueden observar las vesículas en distintas fases del desarrollo, incluyendo vesículas llenas de pus sobre una base eritematosa y lesiones secas con costra. (Tomado de Emond RT, Rowland HAK: *A color atlas of ¡nfectious diseases,* London, 1987,Wolfe.)

cendió rápidamente. En la actualidad, se estima que se producen alrededor de 6000 casos de SST al año en EE.UU. Aunque en un principio se describió que los estafilococos coagulasa-negativos podían originar este síndrome, en la actualidad se cree que la entidad se restringe a *S. aureus.*

Esta enfermedad se inicia con el crecimiento localizado de las cepas de *S. aureus* productoras de la toxina en la vagina o la herida, seguida de la liberación de la toxina en la sangre. La producción de la toxina impone una atmósfera aerobia y un pH neutro. Las manifestaciones clínicas aparecen de forma brusca y consisten en fiebre, hipotensión y exantema eritematoso macular difuso. Se observa una afectación multiorgánica (nervioso central, digestivo, hematológico, hepático, muscular y renal), y toda la piel se descama, incluyendo las palmas y las plantas (figura 22-6). La alta tasa inicial de fallecimientos ha disminuido aproximadamente el 5% al conocerse mejor la epidemiología y la etiología de esta enfermedad. Sin embargo, el índice de recidiva llega a alcanzar el 65%, a no ser que el paciente se trate específicamente con un antibiótico eficaz. Los estudios serológicos han puesto de manifiesto que más del 90% de los adultos portan anticuerpos frente a TSST-1; sin embargo, más del 50% de los pacientes con SST no son capaces de desarrollar anticuerpos protectores con posterioridad a la resolución de la enfermedad. Estos pacientes carentes de protección presentan un riesgo significativo de recidiva del síndrome.

Infecciones cutáneas

Dentro de las **infecciones estafilocócicas piogénicas** localizadas figuran el impétigo, la foliculitis, los forúnculos y el carbunco. El **impétigo,** una infección superficial que afecta sobre todo a niños pequeños, se produce fundamentalmente en la cara y las extremidades, micialmente se observa una pequeña mácula (una mancha roja aplanada), y luego se desarrolla una pústula (vesícula llena de pus) sobre una base eritematosa. Se forma una costra después de la rotura de la pústula. Es frecuente la existencia de múltiples vesículas en distintas fases de desarrollo como consecuencia de la extensión secundaria de la infección a zonas adyacentes de la piel (figura 22-7). El impétigo se debe generalmente a la infección por *S. aureus,* aunque estreptococos del grupo A, de manera independiente o en combinación con *S. aureus,* originan un 20% de los casos.

La **foliculitis** es una infección piógena de los folículos pilosos. La base del folículo está elevada y enrojecida, y hay una pequeña acumulación de pus bajo la superficie de la epidermis. Cuando afecta a la base de los párpados se conoce como **orzuelo.** Los **forúnculos,** una extensión de la foliculitis, son nodulos elevados, dolorosos y grandes por debajo de los cuales se acumula tejido necrótico. Pueden drenar de forma espontánea o después de una incisión quirúrgica.

El **carbunco** aparece cuando los forúnculos coalescen y se extienden hasta el tejido subcutáneo más profundo (figura 22-8). Suele estar presente un número elevado de fístulas. A diferencia de los pacientes con foliculitis y forúnculos, los pacientes con carbunco presentan escalofríos y fiebre, lo que indica una extensión sistémica a otros tejidos a través de una bacteriemia estafilocócica.

Las **infecciones estafilocócicas de las heridas** pueden tener lugar con posterioridad a una intervención quirúrgica o a un traumatismo como consecuencia de la introducción en la herida de microorganismos que colonizan la piel. Por lo general, los estafilococos no son capaces de producir infección en un in-



FIGURA 22-8. Carbunco producido por *Staphylococcus aureus.* La lesión se desarrolló en la nalga a lo largo de un período de 7 a 10 días y requirió drenaje quirúrgico junto a antibioterapia. (Tomado de Cohén J, Powderly WG: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

dividuo inmunocompetente a no ser que exista un cuerpo extraño en la herida (p. ej., grapas, astillas, suciedad). Las infecciones se caracterizan por la presencia de edema, eritema, dolor y acumulación de material purulento. La infección se puede controlar fácilmente mediante la apertura de nuevo de la herida, la extracción del cuerpo extraño y el drenaje del material purulento. El tratamiento antibiótico específico frente a *S. aureus* está indicado cuando se observen signos como fiebre o malestar general, o la herida no mejora después del tratamiento local.

Bacteriemia y endocarditis

S. aureus es una causa frecuente de **bacteriemia.** Aunque las bacteriemias producidas por la mayor parte de los microorganismos tienen su origen en un foco identificable de infección, como una infección pulmonar, del aparato genitourinario o el aparato digestivo, no se conocen los focos iniciales de la infección en aproximadamente un tercio de los pacientes afectados por una bacteriemia por *S. aureus*. Lo más probable es que la infección se extienda a la sangre a partir de una infección cutánea de aspecto inocuo. Más del 50% de los casos de bacteriemia por *S. aureus* se adquieren en el hospital después de una intervención quirúrgica, o como consecuencia del uso continuado de un catéter intravascular contaminado. Las bacteriemias por *S. aureus,* y en especial los episodios prolongados, se asocian a la diseminación a otras partes del organismo, como el corazón.

La **endocarditis** aguda producida por *S. aureus* constituye una enfermedad grave con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 50%. Aunque los pacientes aquejados de endocarditis por *S. aureus* pueden mostrar inicialmente síntomas inespecíficos de tipo gripal, su situación se puede deteriorar rápidamente con alteración del gasto cardíaco e indicios de embolizaciones sépticas periféricas. El pronóstico del paciente es desfavorable a no ser que se instaure un tratamiento médico y quirúrgico adecuado de forma inmediata. Una excepción a esta afirmación es la endocarditis por *S. aureus* en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral, cuya enfermedad afecta normalmente a las cavidades cardíacas derechas (válvula tricúspide) en mayor medida que a las izquierdas. Los síntomas pueden ser inicialmente leves, pero por lo general se registran fiebre, escalofríos y dolor torácico pleurítico producido por embolización del territorio pulmonar. Generalmente se logra la curación clínica de la endocarditis, si bien es frecuente que existan complicaciones como consecuencia de la diseminación secundaria de la infección a otros órganos.

Neumonía y empiema

La enfermedad respiratoria por *S. aureus* se puede producir después de la aspiración de secreciones bucales o la diseminación hematógena del microorganismo desde un foco alejado. La **neumonía por aspiración** se observa fundamentalmente en los sujetos muy jóvenes, los ancianos y los pacientes aquejados de fibrosis quística, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bronquiectasias. Las presentaciones clínicas y radiológicas de la neumonía no son características. El examen radiológico pone de manifiesto la presencia de infiltrados parcheados con consolidación o abscesos, los cuales se deben a la capacidad de secreción de toxinas y enzimas citotóxicas y de formar abscesos localizados por parte del microorganismo. La **neumonía de diseminación hematógena** es frecuente en pacientes con bacteriemia o endocarditis. En los últimos años se ha descrito una forma grave de **neumonía necrosante** adquirida en la comunidad con hemoptisis masiva, *shock* séptico y una elevada tasa de mortalidad. La leucocidina P-V presente en las cepas causantes de esta entidad podría constituir un destacado factor de virulencia. A pesar de que esta enfermedad se ha relacionado más a menudo con niños y adultos jóvenes, no se limita a estos grupos de edades.

El **empiema** afecta al 10% de los pacientes con neumonía, y *S. aureus* es el agente etiológico en un tercio de los casos. En algunos casos resulta difícil llevar a cabo el drenaje del material purulento debido a que los microorganismos se pueden consolidar en áreas loculadas aisladas.

Osteomielitis y artritis séptica

La **osteomielitis** por *S. aureus* puede derivar de la diseminación hematógena en el hueso, o puede constituir una infección secundaria como consecuencia de un traumatismo o bien de la extensión de una infección desde una zona adyacente. La diseminación hematógena en los niños procede generalmente de una infección cutánea estañlocócica, y suele afectar a las metáfisis de los huesos largos, una zona de crecimiento óseo muy vascularizada. Esta infección se caracteriza por la presencia de dolor de inicio brusco en la zona ósea afectada y de fiebre elevada.

La osteomielitis hematógena que se observa en los adultos aparece habitualmente en forma de osteomielitis vertebral, y rara vez en forma de infección de los huesos largos. El sínto-

ma inicial es un intenso dolor de espalda con ñebre. La evidencia radiológica de osteomielitis en niños y adultos no se observa hasta 2 o 3 semanas después del comienzo de los síntomas. El **absceso de Brodie** es un foco de osteomielitis estafilocócica que se localiza en la zona metaflsaria de los huesos largos y afecta exclusivamente a los adultos. La osteomielitis estafilocócica que aparece con posterioridad a un traumatismo o una intervención quirúrgica se acompaña generalmente de inflamación y drenaje purulento de la herida o las fístulas subyacentes al hueso infectado. Dado que la infección estafilocócica puede limitarse exclusivamente a la herida, el aislamiento del microorganismo en esta localización no supone un indició concluyente de la afectación ósea. La tasa de curación de la osteomielitis estafilocócica es excelente con un tratamiento antibiótico y quirúrgico adecuado.

S. aureus es la principal causa de **artritis séptica** en niños pequeños y adultos que reciben inyecciones intraarticulares o portadores de articulaciones con anomalías mecánicas. La afectación secundaria de múltiples articulaciones indica la diseminación hematógena desde un foco localizado. *S. aureus* se ve sustituido por N. *gonorrhoeae* como la causa más frecuente de artritis séptica en personas sexualmente activas. La artritis estafilocócica se caracteriza por una articulación dolorosa y eritematosa de la que se obtiene material purulento por aspiración. La infección se demuestra en las grandes articulaciones (p. ej., hombro, rodilla, cadera, codo). El pronóstico en niños es excelente, mientras que en adultos depende de la naturaleza de la enfermedad subyacente y de las complicaciones infecciosas secundarias.

STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS Y OTROS ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS

Endocarditis

S. epidermidis, S. lugdunensis y los estafilococos coagulasa-negativos relacionados con ambas especies pueden infectar las válvulas cardíacas naturales y protésicas. Se cree que la infección de las válvulas naturales se debe a la inoculación de los microorganismos en una válvula cardíaca alterada (p. ej., malformación congénita, daño posterior a la afectación cardíaca en la fiebre reumática). Esta forma de endocarditis estafilocócica es relativamente rara y se debe con mayor frecuencia a la infección por estreptococos.

En contraste, los estafilococos son una causa principal de endocarditis en las prótesis valvulares. Los microorganismos entran en el momento del recambio valvular, y la infección se caracteriza por su evolución indolente, ya que los signos y síntomas clínicos no se desarrollan hasta 1 año después del procedimiento. Aunque la válvula cardíaca puede estar infectada, la zona en la que ocurre la infección es donde la válvula se encuentra cosida al tejido cardíaco. Por ello, la infección con formación de abscesos puede provocar la separación de la válvula en la línea de sutura e insuficiencia cardíaca mecánica. El pronóstico de los pacientes afectados por esta infección es reservado, y la instauración de un tratamiento médico y quirúrgico precoz reviste importancia fundamental.

Infecciones de catéteres y anastomosis

Una proporción por encima del 50% de todas las infecciones de los catéteres y de las derivaciones se debe a la infección por estafilococos coagulasa-negativos. Estas infecciones se han convertido en un problema médico de gran relevancia, ya que los catéteres de larga duración y las anastomosis o derivaciones se utilizan generalmente para controlar a pacientes graves. Los estafilococos coagulasa-negativos están especialmente adaptados para producir estas infecciones debido a que producen una capa de polisacáridos (capa de polisacárido extracelular) que se une a los catéteres y las derivaciones, al tiempo que los protege de la acción de los antibióticos y las células inflamatorias. En los pacientes con infecciones de las anastomosis y los catéteres se observa generalmente una bacteriemia persistente, puesto que los microorganismos pueden acceder de forma continua a la sangre. La glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos aparece en los pacientes con enfermedad de larga evolución.

Infecciones de las prótesis articulares

Las infecciones de las prótesis articulares, en especial de la cadera, pueden deberse a infección por estafilococos coagulasa-negativos. Por lo general, los pacientes presentan únicamente dolor localizado y un fallo mecánico de la articulación. Los signos sistémicos, como la fiebre y la leucocitosis, no son llamativos y los hemocultivos suelen arrojar resultados negativos. El tratamiento consiste en la sustitución de la articulación y la instauración de un tratamiento antimicrobiano. El riesgo de reinfección de la nueva articulación es considerablemente mayor en estos pacientes.

Infecciones del aparato genitourinario

S. saprophyticus tiene predilección por la producción de infecciones del aparato genitourinario en las mujeres jóvenes sexualmente activas, y rara vez produce infecciones en otros sujetos. También es infrecuente la colonización asintomática del aparato genitourinario. Las mujeres infectadas suelen presentar disuria (dolor al orinar), piuría (pus en la orina) y numerosos microorganismos en la orina. En general, las pacientes responden rápidamente a la antibioterapia y la reinfección es rara.

Diagnóstico de laboratorio

MICROSCOPÍA

Los estafilococos son cocos grampositivos que forman racimos cuando crecen en un medio de agar, pero que generalmente se

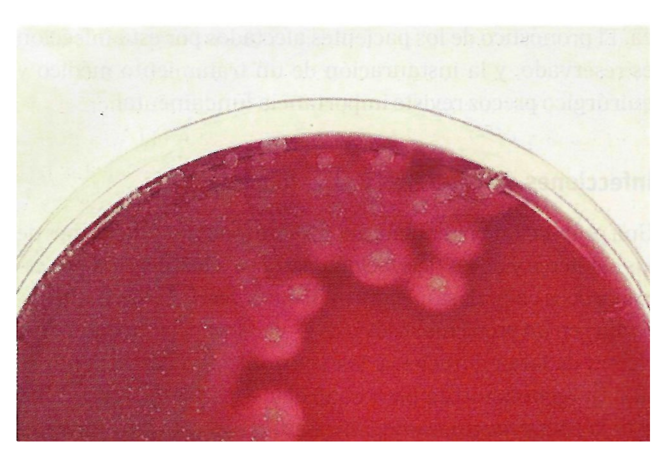


FIGURA 22-9. Colonias de *Staphylococcus aureus* en una placa de agar de sangre de carnero. Obsérvese que las colonias presentan un tamaño grande y son b- hemolíticas.

observan en las muestras clínicas en forma de células únicas o en pequeños grupos de microorganismos. El éxito de la detección de estos microorganismos en las muestras clínicas depende del tipo de infección (p. ej., absceso, bacteriemia, impétigo) y de la calidad del material remitido para el análisis. Las muestras obtenidas a partir de la base del absceso con un hisopo o un raspado presentan un gran número de microorganismos en la tinción de Gram. El aspirado con pus contiene fundamentalmente material necrótico con un número relativamente bajo de microorganismos, por lo que estas muestras carecen de utilidad. Por lo general, hay pocos microorganismos presentes en la sangre de los pacientes bacteriémicos (una media de menos de 1 microorganismo por mililitro de sangre), por lo que las muestras de sangre se deben cultivar pero no se deben teñir. Se observa la presencia de estafilococos en la nasofaringe de los pacientes con SPEE y la vagina de las pacientes con SST, pero estas células no se pueden distinguir de los microorganismos que normalmente colonizan estas localizaciones. El diagnóstico de estas enfermedades se basa en las manifestaciones clínicas del paciente y se confirma con el aislamiento de *S. aureus* en el cultivo. Se sospecha la implicación de los estafilococos en una intoxicación alimentaria por las manifestaciones clínicas del paciente (p. ej., inicio rápido de los vómitos y los espasmos abdominales) y por los antecedentes de ingestión de un tipo de alimento determinado (p. ej., el jamón salado). Generalmente no está indicada la tinción con Gram de la comida ni de las muestras de los pacientes.

CULTIVO

Las muestras clínicas se deben inocular en medios de agar enriquecidas complementados con sangre de carnero. Los estafilococos crecen rápidamente en los medios no selectivos, tanto aerobia como anaerobiamente, y se pueden apreciar colonias lisas de gran tamaño en el plazo de 24 horas (figura 22-9). Como se ha mencionado anteriormente, las colonias de *S. aureus* adquieren gradualmente una coloración dorada, en especial cuando los cultivos se incuban a temperatura ambiente. Casi todas las cepas de *S. aureus y* algunas cepas de estafilococos coagulasa-negativos producen hemolisis en el agar sangre de carnero. La hemolisis se debe sobre todo a citotoxinas, fundamentalmente la toxina a. Cuando la muestra contiene una mezcla de varios microorganismos (p. ej., una muestra respiratoria o de una herida), se puede aislar de forma selectiva *S. aureus* en un medio de agar complementado con cloruro sódico al 7,5% (el cual inhibe el crecimiento de la mayor parte de los microorganismos), y de manitol (fermentado por *S. aureus,* pero no por la mayoría de las restantes especies de estafilococos).

SEROLOGÍA

Los anticuerpos frente a los ácidos teicoicos de la pared celular están presentes en muchos pacientes con infecciones prolongadas por *S. aureus*. Los anticuerpos se desarrollan durante las 2 primeras semanas siguientes al inicio de la enfermedad y se detectan en la mayor parte de los pacientes aquejados de endocarditis estafilocócica. Sin embargo, esta prueba es menos fiable en los pacientes con osteomielitis o portadores de heridas infectadas, ya que el foco de infección se encuentra secuestrado en estas localizaciones y los microorganismos no suelen estimular la respuesta inmunitaria humoral.

IDENTIFICACIÓN

Se pueden utilizar pruebas bioquímicas relativamente sencillas (p. ej., reacciones positivas para la coagulasa, proteína A, nucleasa termoestable y fermentación de manitol) para diferenciar *S. aureus* y otros estafilococos. La identificación de los estafilococos coagulasa-negativos resulta más complicada y exige el uso de sistemas comerciales diseñados para ello. No se pueden emplear estos métodos para identificar de forma directa los estafilococos presentes en muestras clínicas o detectados en un hemocultivo. Recientemente se ha superado esta limitación mediante la puesta a punto de un nuevo método de hibridación *ín situ* fluorescente (FISH). Se aplican sondas artificiales marcadas con moléculas fluorescentes y específicas para *S. aureus* con el fin de diferenciar esta especie de los estafilococos coagulasa-negativos.

Se pueden utilizar los patrones de sensibilidad antímicrobiana (antibiogramas), los patrones bioquímicos (biotipaje o caracterización bioquímica), la sensibilidad a los bacteriófagos (fagotipaje) y el análisis de ácidos nucleicos con el propósito de caracterizar a las especies aisladas con fines epidemiológicos. Los antibiogramas y los biotipos se llevan a cabo en la mayor parte de los laboratorios para la identificación habitual de una cepa. Sin embargo, estas pruebas no tienen una gran capacidad de discriminación y tan sólo son útiles cuando dos cepas posean un patrón de sensibilidad antibiótica o un perfil bioquímico diferente. El fagotipaje diferencia las cepas de estafilococos por su patrón de susceptibilidad a la lisis por

una colección internacional de bacteriófagos específicos. Esta prueba únicamente se efectúa en laboratorios de investigación y ha sido sustituida en los estudios epidemiológicos por el análisis de ácidos nucleicos. El análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico mediante electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) u otras técnicas similares se han desarrollado rápidamente hasta convertirse en la forma más sensible de caracterización de las cepas a nivel de especie y de subespecie. Estos métodos se utilizan en la actualidad en muchos laboratorios clínicos y de investigación.

Tratamiento, prevención y control

Los estafilococos desarrollaron una rápida resistencia a los antibióticos después de la introducción de la penicilina, y en la actualidad una proporción inferior al 10% de las cepas es sensible a este antibiótico. Esta resistencia está mediada por la enzima penicilinasa (|3-lactamasa específica para las penicilinas), la cual hidroliza el anillo |3-lactámico de la penicilina. La información genética que codifica la producción de esta enzima se encuentra en un plásmido transmisible, lo que facilita la rápida diseminación de resistencias entre los estafilococos.

Los problemas asociados a los estafilococos resistentes a la penicilina impulsaron el desarrollo de penicilinas semisintéticas resistentes a la hidrólisis por |3-lactamasas (p. ej., meticilina,

FIGURA 22-10. Análisis del gen mecA mediante electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE). Después de amplificar el ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa, la preparación de ADN se expone a una sonda para el gen *mecA*. La presencia del gen se detecta por medio de PFGE. La primera columna es un marcador del tamaño; la segunda y la tercera columna son los controles positivos y negativos, respectivamente, y las tres últimas columnas corresponden a cepas de *Staphylococcus aureus* de tres pacientes. Las tres cepas tienen el gen mecA y, por tanto, son resistentes a oxacilina, otras penicilinas, las cefalosporinas, los carbapenémicos y los restantes antibióticos p-lactámicos.

nafcilina, oxacilina, dicloxacilina). No obstante, los estafilococos son capaces de adquirir también resistencia a estos antibióticos. Actualmente, una proporción comprendida entre el 30% y el 50% de las cepas de *S. aureus* y más del 50% de los estafilococos coagulasa-negativos son resistentes a estas penicilinas semisintéticas. Las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina se engloban bajo el acrónimo MRSA.

La resistencia se debe a la adquisición de un gen *(mecA)* que codifica una nueva proteína que se une a la penicilina, PBP2'. Las penicilinas y otros antibióticos |3-lactámicos destruyen las bacterias por su capacidad de unirse a las proteínas de unión a la penicilina, las cuales constituyen las enzimas responsables de la construcción de la pared de peptidoglucano. La proteína PBP2' no se une a las penicilinas, pero mantiene su actividad enzimática. No todas las bacterias de una población resistente expresan esta proteína de unión a la penicilina **(resistencia heterogénea),** por lo existe la posibilidad de que los métodos tradicionales de sensibilidad no detecten esta resistencia. El método definitivo para identificar una cepa resistente es la detección del gen de PBP2', prueba que se efectúa en la actualidad en un gran número de laboratorios clínicos (figura 22-10). La expresión de PBP2' confiere resistencia a todas las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos.

Hasta hace poco tiempo, las cepas MRSA se restringían únicamente a los entornos hospitalarios. No obstante, a lo largo de los últimos años se han descrito algunos brotes comunitarios por MRSA. A pesar de la diversidad geográfica de los brotes, las cepas parecen presentar una relación clonal y difieren de las cepas de MRSA aisladas en los hospitales. Casi todas estas cepas causantes de brotes comunitarios portan también la toxina leucocidina P-V y se han relacionado con enfermedades graves, como la neumonía necrosante.

Los estafilococos han demostrado gran capacidad para desarrollar resistencia a la mayoría de los antibióticos. Hasta hace poco tiempo, el único antibiótico que había mantenido su actividad de manera uniforme frente a los estafilococos era la vancomicina, el antibiótico de elección en la actualidad como tratamiento de los estafilococos resistentes a meticilina. Por desgracia, recientemente se han aislado cepas de *S. aureus* con dos mecanismos de resistencia a vancomicina. Se ha descrito resistencia de bajo nivel en cepas de *S. aureus* con una pared celular más gruesa y desorganizada. Se ha propuesto que las moléculas de vancomicina quedarían atrapadas en la matriz de la pared celular y no podrían alcanzar la membrana citoplásmica, en la cual alterarían la síntesis de la pared celular. La resistencia de alto nivel está codificada por el operón del gen *vanA* procedente de enterococos resistentes a vancomicina. Estas bacterias presentan una capa modificada de peptidoglucano que no fija las moléculas de vancomicina. Este tipo de resistencia es muy infrecuente en la actualidad. No obstante, si estos estafilococos resistentes se diseminasen, el tratamiento antibiótico de las infecciones por ellos producidas resultaría complicado.

Un nuevo abordaje terapéutico frente a las enfermedades estafilocócicas consiste en la utilización de anticuerpos monoclonales humanos dirigidos frente al sitio de unión de las proteínas MSCRAMM (proteínas de adhesión a superficie), como el factor de agregación. Este factor constituye un importante determinante de la colonización en el punto de infección, por lo que la inhibición de su unión ha obtenido resultados satisfactorios en el tratamiento de infecciones estafilocócicas experimentales en modelos animales. Aún no se ha demostrado la utilidad de este enfoque en el ser humano.

Los estafilococos son microorganismos ubicuos de la piel y las mucosas, y es frecuente su introducción a través de interrupciones de la continuidad de la piel. Sin embargo, el número de microorganismos necesarios para que se produzca una infección **(dosis infecciosa)** es generalmente elevado, a no ser que exista un cuerpo extraño en la herida (p. ej., suciedad, astillas, grapas). Una limpieza correcta de la herida y la aplicación de un desinfectante adecuado (como jabón germicida, solución de yodo, hexaclorofeno) permite evitar la mayoría de las infecciones en individuos sanos.

La transmisión horizontal de los estafilococos de una persona a otra es más difícil de prevenir. Un ejemplo de esto son las infecciones de la herida quirúrgica, las cuales pueden ser producidas por un número relativamente bajo de microorganismos debido a la posible presencia de cuerpos extraños o tejido desvitalizado. Aunque no resulta realista esterilizar al personal de quirófano y el ambiente, el riesgo de contaminación durante una intervención quirúrgica se puede disminuir mediante un lavado correcto de manos y la cobertura de las superficies de piel expuestas. La diseminación de los microorganismos resistentes a meticilina resulta, igualmente, difícil de controlar debido a que el portador nasofaríngeo asintomático representa el origen más frecuente de estos microorganismos. Sin embargo, el uso de quimioprofilaxis basada en vancomicina y rifampicina ha logrado algunos resultados satisfactorios a este respecto.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un joven de 18 años cayó sobre su rodilla mientras jugaba al baloncesto. La rodilla presentaba dolor, pero la piel de la zona estaba intacta. Al día siguiente, la rodilla tenía un aspecto tumefacto y continuaba presentando dolor, por lo que el joven acudió al servicio de urgencias. Se le aspiró de la rodilla un líquido claro y el médico prescribió un tratamiento sintomático. Dos días después, reapareció la hinchazón, aumentó el dolor y apareció eritema en la rodilla. El paciente regresó al servicio de urgencias debido a que presentaba malestar general y una temperatura oral de 38,8 "C. El aspirado de la rodilla mostró un líquido sinovial turbio, y los cultivos del líquido y los hemocultivos obtuvieron resultados positivos para S. aureus.

1. Cite dos posibles orígenes de este microorganismo.
2. Los estafilococos producen una gran variedad de enfermedades, como diversas infecciones cutáneas, endocarditis, intoxicación alimentaria, SPEE y SST. ¿En qué se diferencian los síntomas clínicos de estas enfermedades de los de la infección de este paciente? ¿Cuáles de estas enfermedades son intoxicaciones?
3. ¿Qué toxinas están implicadas en las infecciones estafilocócicas? ¿Qué enzimas estafilocócicas se han propuesto como factores de virulencia?
A. ¿Qué estructuras de la célula estafilocócica y qué toxinas protegen a la bacteria de la fagocitosis?
5. ¿Cuál es el tratamiento de elección frente a las infecciones estafilocócicas? (Dé dos ejemplos.)

Bibliografía

Boubaker K et al: Panton-Valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in schoolcbildren, *Emerg Infect Dis* 10:121-124,2004.

Boussaud V et al: Life-threatening hemoptysis in adults with community-acquired pneumonía due to Panton-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus,* Intensive Care Med, 29:1840-1843, 2003.

Dinges MM et al: Exotoxins of *Staphylococcus aureus, Clin MicrobiolRev* 13:16-34, 2000.

Gravet A et al: Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the biocomponent toxin LukE-LukD, / *ClinMicrobiol* 3 7:4012-4019, 1999.

Holmberg SD, Blake PA: Staphylococcal food poisoning in the United States: New facts and oíd misconceptions, *JAMA* 251:487-489,1984.

Hovelius B, Mardh PA: *Staphylococcus saprophytícus* as a common cause of urinary tract infections, *Rev Infecí Dis* 6:328-337, 1984.

Ladhani S et al: Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded skin syndrome, *ClinMicrobiol Rev* 12:224-242, 1999.

Lowy FD: *Staphylococcus aureus* infections, N *Engl J Med* 339:520-532,1998.

Murray PR et al: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

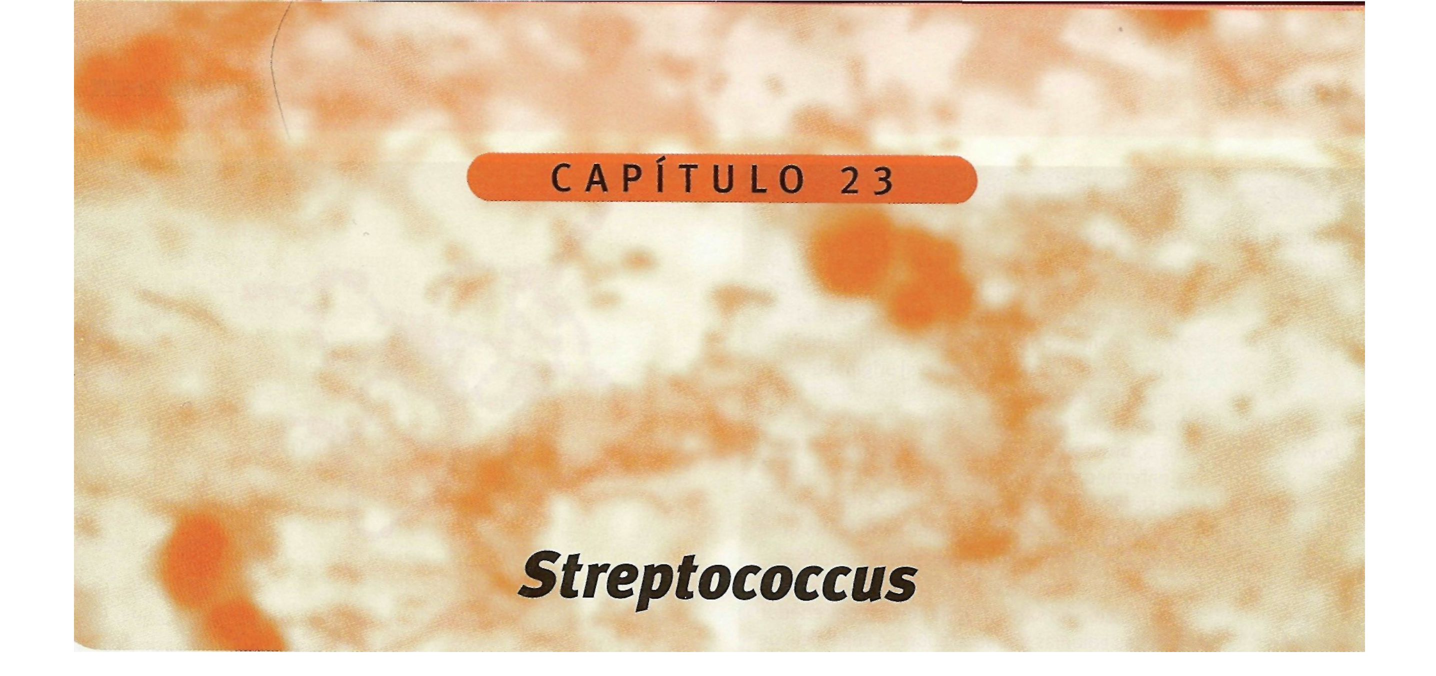
Novick RP. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence, Mol *Microbiol* 48:1429-1449,2003.

Patti JM et al: MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms tohosttissues, AníiuRevMicrobJoi48:585-617, 1994.

Seenivansan MH, Yu VL: *Staphylococcus lugdunensis* endocarditis—the hidden peril of coagulase-negative Staphylococcus in blood cultures, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22:489-491, 2003.

Shirtliff ME, Mader JT: Acute septic arrimas, *Clin Microbiol Rev* 15:527-544,2002.

Srinivasan A, Dick JD, Perl TM: Vancomycin resistance in staphylococci, *Clin Microbiol Rev* 15:430-438, 2002.



CAPÍTULO 23

Streptococcus

El género *Streptococcus* es un grupo formado por diversos cocos grampositivos que normalmente se disponen en parejas o en cadenas. La mayoría de las especies son anaerobios facultativos, y algunos crecen únicamente en una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono **(crecimiento capnofílico).** Sus exigencias nutricionales son complejas, y su aislamiento requiere el uso de medios enriquecidos con sangre o suero. Son capaces de fermentar hidratos de carbono, proceso que produce ácido láctico, y son catalasa-negativos, a diferencia de las especies del género *Staphylococcus.*

Un gran número de especies estreptocócicas destaca por su papel como patógenos humanos, los más frecuentes de los cuales se describen en este capítulo (cuadro 23-1). Lamentablemente, la diferenciación de las especies que componen este género es complicada debido a que se utilizan los tres sistemas diferentes parcialmente coincidentes enumerados a continuación para clasificar a estos microorganismos (tabla 23-1): 1) propiedades serológicas: grupos de Lanceñeld (inicialmente, A a W); 2) patrones hemolíticos: hemólisis completa (beta [b]), hemolisis incompleta (alfa [a]) y ausencia de hemólisis (y), y 3) propiedades bioquímicas (fisiológicas).

Rebecca Lanceñeld desarrolló en 1933 el sistema de clasificación serológica para diferenciar las cepas (b-hemolíticas. La mayoría de estas cepas y algunas de las a-hemolíticas y no hemolíticas poseen antígenos específicos de grupo, la mayoría de los cuales son hidratos de carbono de la pared celular. Estos antígenos se pueden detectar fácilmente con pruebas inmunológicas, y han sido útiles para la identificación rápida de algunos patógenos estreptocócicos. Por ejemplo, *Streptococcus pyogenes* (clasificado como *Streptococcus* de grupo A en el sistema de Lanceñeld) causa faringitis estreptocócica. El antígeno de grupo de este microorganismo se puede detectar en los exudados faríngeos mediante inmunoanálisis rápido. El sistema de Lanceñeld se restringe en la actualidad a un número reducido de especies de estreptococos (los pertenecientes a los grupos A, B, C,F y G).

La mayoría (pero no todos) de los estreptococos a-hemolíticos y no hemolíticos carece de los antígenos de la pared celular específicos de grupo. Estos microorganismos se deben identificar a través de pruebas bioquímicas. No obstante, estos sistemas de clasificación no son mutuamente excluyentes. Por ejemplo, las cepas de *Streptococcus anginosus* pueden presentar cualquier patrón hemolítico y pueden ser no tipificables (grupo *viridans)* o bien reaccionar con los antisueros de los grupos A, C, F o G. Del mismo modo, *Streptococcus agalactiae* (grupo B de Lanceñeld) es generalmente |3-hemolítico, pero también puede carecer de esta propiedad.

Streptococcus pyogenes (cuadro 23-2)

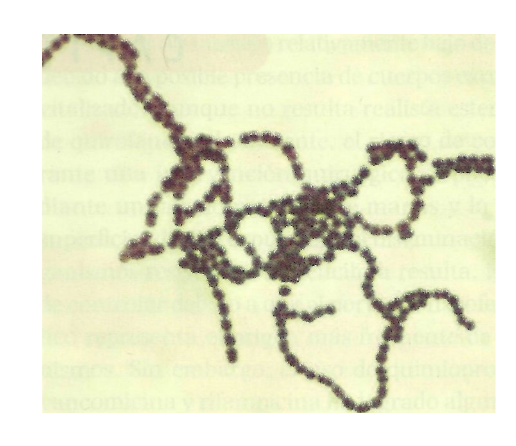
La especie más importante de los estreptococos del grupo A es *S. pyogenes. S. pyogenes* origina diversas enfermedades supurativas y no supurativas (cuadro 23-3). Aunque este microorganismo constituye la causa más frecuente de faringitis bacteriana, la fama de estos microorganismos se debe a las llamativas enfermedades potencialmente mortales provocadas por estas bacterias necrosantes, como evidencian las publicaciones que han inundado tanto la literatura científica como la prensa sensacionalista.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las cepas de *S. pyogenes* son cocos esféricos de diámetro comprendido entre 1 y 2 mm que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas de mayor longitud cuando crecen en medios de cultivo (figura 23-1). Su crecimiento es óptimo en el medio de agar sangre enriquecido, pero se inhibe cuando contiene una concentración elevada de glucosa. Después de 24 horas de incubación se observan colonias blancas de 1 a 2 mm con grandes zonas de b-hemólisis (figura 23-2).

Estreptococos importantes

Microorganismo	Origen histórico
Streptococcus	*streptus,* flexible; *coccus,* grano o baya (un grano o baya flexible; en referencia al aspecto de las largas y flexibles cadenas de cocos)
5. *agalactiae*	*agalactia,* necesidad de leche (la cepa inicial [bautizada como *S. mastitidis]* originaba mastitis bovina)
S. anginosus	*anginosus,* relativo a la angina
5. *bovis*	*bovis,* bovino (asociado inicialmente a enfermedad en ganado vacuno)
S. constellatus	*constellatus,* tachonado de estrellas (la cepa aislada inicialmente se encontraba inmersa en agar y la colonia de mayor tamaño estaba rodeada de otras colonias más pequeñas; la formación en satélite no tiene lugar alrededor de las colonias situadas sobre la superficie de una placa de agar)
S. dysgalactiae	*dys,* enfermo, duro; *galactia,* relativo a la leche (pérdida de la secreción de leche; las cepas causaban mastitis bovina)
S. intermedius	*intermedius,* intermedio (confusión inicial acerca de si se trataba de una bacteria aerobia o anaerobia)
S. mitis	*mitis,* leve (se pensó, erróneamente, que producía infecciones leves)
5. *mutans*	*mutans,* cambiante (cocos que pueden adoptar un aspecto bacilar, en especial cuando se aislan inicialmente en un cultivo)
S. pneumoniae	*pneumon,* los pulmones (causa neumonía)
S. *pyogenes*	*pyus,* pus; *gennaio,* engendrar o producir (productor de pus; se asocia habitualmente a la formación de pus en heridas)
S. salivaríus	*salivarius,* salivar (se detecta en la saliva de la boca)



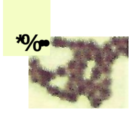


FIGURA 23-1. Tinción de Gram de *Streptococcus pyogenes.*

TABLA 23-1. Clasificación de los patógenos estreptocócicos más frecuentes

Clasificación bioquímica	Clasificación serológica	Patrón de hemolisis
S. pyogenes	A	P
S. agalactiae	B	(3; ocasionalmente no hemolítico
S. dysgalactiae	C, G	P
Grupo *S. anginosus*	A, C, F, G, no agrupables	p; ocasionalmente a o no hemolítico
S. bovis	D	a; no hemolítico; ocasionalmente p'
Grupo viridans	No agrupable	a o no hemolítico
S. *pneumoniae*	No agrupable .	a

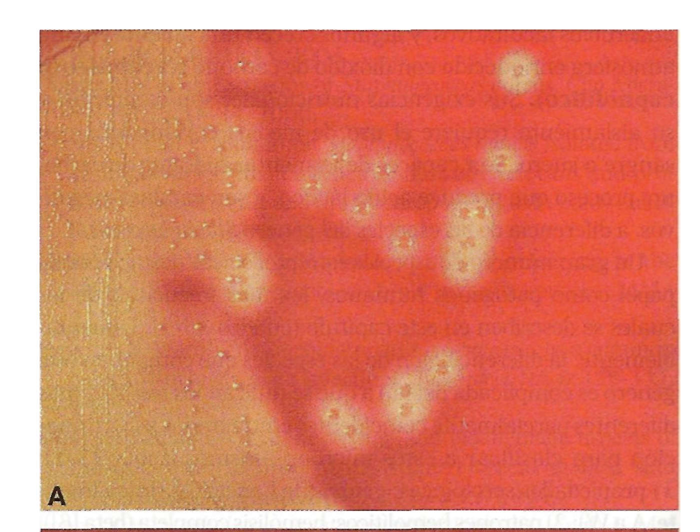




FIGURA 23-2. Estreptococos p-hemolíticos. A. *S. pyogenes* (grupo A), pequeñas colonias con un amplio halo de hemolisis; B. *S. agalactiae* (grupo B), colonias grandes con una reducida zona de hemolisis.

CUADRO 23-2. Resumen de *Streptococcus pyogenes*

Fisiología y estructura:
Cocos grampositivos que se disponen en cadenas
p-hemolíticos; las cepas más virulentas presentan cápsula
Anaerobios facultativos
Catalasa-negativos; PYR-positivos, sensibles a bacitracina (importante en pruebas de identificación)
Hidrato de carbono específico de grupo (antígeno A) y antígeno específico de tipo (proteínas M y T) en la pared celular
Producen estreptolisina O y ADNasa B (anticuerpos frente a estos antígenos [ASLO, anti-ADNasa B] clínicamente importantes)

Virulencia:
Véase tabla 23-2

Epidemiología:
Colonización asintomática del tracto respiratorio superior y colonización transitoria de la piel
Pueden sobrevivir en superficies secas durante períodos prolongados
Transmisión de persona a persona mediante las gotitas respiratorias (faringitis) o a través de heridas de la piel después del contacto directo con un individuo infectado, con un fómite o con un artrópodo vector
Las personas de más riesgo para padecer la enfermedad son los niños de 5 a 15 años (faringitis); los pacientes con infecciones extensas de los tejidos blandos y bacteriemia (síndrome del *shock* tóxico estreptococias); los niños de entre 2 y 5 años que tienen mala higiene (pioderma); los niños pequeños y los ancianos con infecciones respiratorias o cutáneas preexistentes producidas por *S. pyogenes* (erisipela, celulitis); niños con enfermedad estreptocócica grave (fiebre reumática, glomerulonefritis)
Aunque el microorganismo es ubicuo, hay una incidencia estacional en las enfermedades específicas: la faringitis y la fiebre reumática o glomerulonefritis asociadas (más frecuentes en los meses fríos); pioderma y la glomerulonefritis asociada (más frecuente en los meses cálidos)

Enfermedades:
Véase cuadro 23-3

Diagnóstico:
La microscopía es útil en las infecciones cutáneas y de partes blandas
Las pruebas antigénicas directas son útiles en el diagnóstico de la faringitis estreptocócica, pero los resultados negativos se deben confirmar mediante cultivo
El cultivo es muy sensible
Cepas identificadas por sus resultados en la prueba de la catalasa (negativo), reacción positiva en la prueba PYR, sensibilidad a bacitracina y presencia de antígeno específico de grupo (antígeno de grupo A)
La prueba de ASLO es útil para confirmar la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda. Si se sospecha glomerulonefritis aguda, se debe realizar también la prueba de anti-ADNasa B

Tratamiento, control y prevención:
La penicilina es el fármaco de elección; la eritromicina y las cefalosporinas orales se usan en pacientes alérgicos a la penicilina; se administran antibióticos antiestafilocócicos en las infecciones mixtas
El estado de portador orofaríngeo que ocurre después del tratamiento se puede volver a tratar; no está indicado el tratamiento en portadores asintómaticos de larga duración porque los antibióticos pueden alterar la flora protectora normal
En los pacientes con faringitis, iniciar tratamiento antibiótico en los primeros 10 días previene la aparición de fiebre reumática
En los pacientes con historia de fiebre reumática, se debe administrar profilaxis antibiótica antes de las intervenciones (p. ej., dentales) que puedan producir bacteriemias que den lugar a endocarditis
Para la glomerulonefritis, no está indicado ningún tratamiento o profilaxis antibiótica específica

PYR, í-pirrolidonil arilamidasa.

Se ha estudiado detalladamente la estructura antigénica de *S. pyogenes.* El marco estructural básico de la pared celular es la capa de peptidoglucano, la cual tiene una composición parecida a la de otras bacterias grampositivas. En el interior de la pared celular se encuentran los antígenos específicos de grupo y de tipo.

Hidratos de carbono específicos de grupo

El hidrato de carbono específico de grupo, el cual constituye aproximadamente el 10% del peso seco de la célula (antígeno del grupo A de Lancefield), es un dímero de N-acetilglucosamina y de ramosa. Este antígeno se usa para clasificar a los estreptococos del grupo A y distinguirlos de otros grupos de estreptococos.

Proteínas específicas de tipo

La **proteína M** es la principal proteína específica de tipo que se asocia a los estreptococos virulentos. Se compone de dos cadenas polipeptídicas que forman una hélice alfa. La proteína se ancla a la membrana citoplásmica, se extiende a través de la pared celular y sobresale por encima de la superficie celular. El extremo carboxilo está anclado en la membrana citoplásmica y la porción de la molécula incluida en la pared celular está muy conservada en todos los estreptococos del grupo A. El extremo amino, que se extiende sobre la superficie celular, origina la variedad antigénica observada entre los más de cien serotipos de proteínas M. Las proteínas M se subdividen en moléculas de clase I y de clase II. Las proteínas M de clase I comparten los antígenos expuestos, mientras que las proteínas M de clase II carecen de antígenos expuestos comunes. A pesar de que las cepas portadoras de ambas clases de antígenos pueden provocar infecciones supurativas y glomerulonefritis, tan sólo las bacterias que contienen proteínas M de clase I producen fiebre reumática.

Una proteína secundaria específica de tipo que constituye un marcador epidemiológico útil en las cepas bacterianas que no expresan la proteína M es la **proteína T (resistente a la tripsina).** Se ignora cuál es la función estructural de esta proteína. Aunque la clasificación epidemiológica de *S. pyogenes* se ha ba-

CUADRO 23-3. Enfermedades por estreptococos: resúmenes clínicos

***Streptococcus pyogenes* (grupo A)**

***Infecciones** supurativas*

Faringitis: faringe enrojecida con presencia frecuente de exudados; la linfadenopatía cervical puede ser prominente
Escarlatina: exantema eritematoso difuso que comienza en el tórax y se extiende posteriormente a las extremidades; complicación de faringitis estreptocócica
Pioderma: infección cutánea localizada con vesículas que avanzan a pústulas; sin indicios de enfermedad sistémica
Erisipela: infección cutánea localizada con dolor, inflamación, adenopatía y síntomas sistémicos
Celulitis: infección cutánea que afecta a los tejidos subcutáneos
Fascitis necrosante: infección profunda de la piel que provoca la destrucción de capas musculares y de tejido adiposo
Síndrome del *shock* tóxico estreptococia): infección multiorgánlca que remeda el síndrome del *shock* tóxico estafilocócico; no obstante, la mayor parte de los pacientes presentan bacteriemia e indicios de fascitis
Otras enfermedades supurativas: se han reconocido otras infecciones, como la septicemia puerperal, la linfangitis y la neumonía

Infecciones no supurativas

Fiebre reumática: caracterizada por alteraciones inflamatorias del corazón (pancarditis), articulaciones (desde artralgias hasta artritis), vasos sanguíneos y tejidos subcutáneos
Glomerulonefritis aguda: inflamación aguda de los glomérulos renales con edema, hipertensión, hematuria y proteinuria

***Streptococcus agalactíae* (grupo B)**

Enfermedad neonatal de comienzo precoz: en el transcurso de los 7 días siguientes al nacimiento, los neonatos infectados desarrollan signos y síntomas de neumonía, meningitis y septicemia
Enfermedad neonatal de comienzo tardío: más de 1 semana después del nacimiento, los neonatos presentan signos y síntomas de bacteriemia con meningitis
Infecciones en mujeres gestantes: más a menudo, se manifiestan con infecciones del aparato urinario; pueden provocar bacteriemia y complicaciones diseminadas
Infecciones en otros pacientes adultos: las enfermedades más frecuentes son la bacteriemia, la neumonía, las infecciones óseas y articulares y las infecciones cutáneas y de partes blandas

Otros estreptococos (3-hemolíticos

Formación de abscesos en tejidos profundos: asociada al grupo de S. *anginosus*
Faringitis: asociada a S. *dysgalactiae;* la enfermedad remeda la causada porS. *pyogenes;* puede complicarse con glomerulonefritis aguda

Estreptococos del grupo viridans

Formación de abscesos en tejidos profundos: asociada al grupo de 5. *anginosus*
Septicemia en pacientes neutropénicos: asociada al grupo de *S. mitis*
Endocarditis subaguda: asociada a *5. gordonii,* 5. *mutans,* 5. *mitis, S. oralis* y 5. *sanguis*
Caries dental: Asociada a *S. mutans* y *S. sobrínus*
Neoplasias del aparato digestivo: asociadas *a S. bovis*

Streptococcus pneumoniae

Neumonía: inicio agudo con escalofríos intensos y fiebre mantenida; tos productiva con esputo teñido de sangre; consolidación lobular
Meningitis: infección grave que afecta a las meninges y cursa con cefalea, fiebre y septicemia; elevada mortalidad y graves deficiencias necrológicas en los supervivientes
Bacteriemia: más frecuente en pacientes aquejados de meningitis que en aquellos con neumonía, otitis media o sinusitis; septicemia fulminante en pacientes asplénicos

sado tradicionalmente en la identificación de los tipos específicos M o T mediante la aglutinación con anticuerpos específicos frente a T o M, es posible que este procedimiento se sustituya por la secuenciación del gen *emm* que codifica la proteína M.

Otros componentes de la superficie celular

Otros componentes importantes de la pared celular de *S. pyogenes* son las **proteínas tipo M,** el **ácido teicoico y** la **proteína F.** Las proteínas de tipo M están codificadas por un complejo de más de 20 genes que componen la superfamilia de genes *emm.* Estos genes codifican las proteínas M, las proteínas de tipo M y otras proteínas que se unen a las inmunoglobulinas (Ig). El ácido teicoico y la proteína F facilitan la unión a las células del organismo anfitrión, al formar un complejo con la fibronectina que se encuentra presente en la superficie de las células del organismo anfitrión.

Cápsula

Algunas cepas de *S. pyogenes* forman una **cápsula** externa de ácido hialurónico que contiene moléculas repetidas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina. La cápsula no se diferencia a nivel antigénico del ácido hialurónico presente en los tejidos conjuntivos de mamífero, de modo que permite evitar la fagocitosis de las bacterias. Es probable que las cepas encapsuladas de esta especie originen infecciones sistémicas graves.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La virulencia de los estreptococos del grupo A está determinada por la capacidad de las bacterias de adherirse a la superficie de las células del organismo anfitrión, invadir las células epiteliales, evitar la opsonización y la fagocitosis y producir una variedad de toxinas y de enzimas (tabla 23-2). Se ha demostrado que en la adherencia a las células del organismo anfitrión, median más de 10 antígenos bacterianos distintos, siendo los más importantes el ácido teicoico, las proteínas M y la proteína F. La adherencia inicial es una interacción débil entre el ácido lipoteicoico y los sitios de unión de los ácidos grasos en la fibronectina y las células epiteliales. La adherencia posterior implica a la proteína M, la protema F y otras adhesinas que interaccionan con los receptores específicos de las células del organismo anfitrión.

TABLA 23-2. Factores de virulencia de *Streptococcus pyogenes*

Factores de virulencia	Efectos biológicos
Cápsula	Antifagocítica
Ácido lipoteicoico	Se une a las células epiteliales
Proteína M	Adhesina; interviene en la internalización por las células del anfitrión; antifagocítica; degrada el componente C3b del complemento
Proteínas de tipo M	Se une a las inmunoglobulinas M y G y a la a_2-macroglobulina (inhibidor de la proteasa); antifagocítica
Proteína F	Media en la adherencia a las células epiteliales e internalización
Exotoxinas pirógenas	Median la pirogenicidad, el aumento de la hipersensibilidad retardada y la susceptibilidad a la endotoxina, la citotoxicidad, la mitogenicidad inespecífica de los linfocitos T, la inmunosupresión de la función de los linfocitos B y la producción de un exantema escarlatiniforme
Estreptolisina S	Lisa leucocitos, plaquetas y hematíes; estimula la liberación de enzimas lisosomales; no inmunogénica
Estreptolisina O	Lisa leucocitos, plaquetas y hematíes; estimula la liberación de enzimas lisosomales; inmunogénica
Estreptocinasa	Lisa los coágulos sanguíneos; facilita la diseminación de las bacterias a los tejidos
ADNasa	Despolimeriza el ADN libre de la célula en el material purulento
C5a peptidasa	Degrada el componente C5a del complemento

S. pyogenes puede invadir las células epiteliales, un proceso mediado por la proteína M y la proteína F, así como por otros antígenos bacterianos. Se considera que esta internalización es importante tanto para el mantenimiento de las infecciones persistentes (p. ej., la faringitis estreptocócica recurrente) como para la invasión de los tejidos profundos.

S. pyogenes dispone, además, de otros mecanismos para evitar la opsonización y la fagocitosis. La región conservada de la proteína M se puede unir a una [3-globulina sérica, el factor H, la cual constituye una proteína reguladora de la ruta alternativa del complemento. El componente C3b del complemento, un importante mediador de la fagocitosis, se ve desestabilizado por el factor H. Por ello, cuando C3b se une a la superficie celular en la región de la proteína M es degradado por el factor H, con lo que se evita la fagocitosis. El efecto sólo se ve superado cuando el paciente produce anticuerpos opsónicos específicos de tipo frente a la proteína M específica. La unión del fibrinógeno a la superficie de la proteína M inhibe también la activación del complemento por la ruta alternativa y reduce la cantidad de C3b unido. Las proteínas tipo M interfieren en el proceso de fagocitosis. Por último, todas las cepas de *S. pyogenes* son capaces de producir una peptidasa de C5a, una serina proteasa que inactiva este componente. C5a es una molécula quimioatrayente de neutrófilos y fagocitos mononucleares; de este modo se inhibe la formación de abscesos hasta que el paciente logra neutralizar la peptidasa por medio de anticuerpos específicos.

Además, diversas enzimas y toxinas pueden intervenir en la patología observada en las infecciones por *S. pyogenes*.

Exotoxinas pirógenas

Las **exotoxinas pirógenas estreptocócicas (Spes),** conocidas originalmente como toxinas eritrogénicas, son fabricadas por las cepas lisogénicas de los estreptococos y son semejantes a la toxina producida por *Corynebacterium diphtheriae.* Se han descrito cuatro toxinas termolábiles inmunológicamente distintas (Spe A, SpeB, SpeC y SpeF) en Si *pyogenes* y en un reducido número de cepas estreptocócicas pertenecientes a los grupos B y C. Estas toxinas actúan como superantígenos e interaccionan tanto con los macrófagos como con los linfocitos T cooperadores *(helper)* para liberar: 1) interleucina-1 (IL-1), IL-2 e IL-6; 2) factor de necrosis tumoral a (TNF-a) y TNF-(3, y 3) interferón-y (IFN-y). Estas citocinas median varios efectos importantes, entre los que se incluyen el *shock* y la insuficiencia multiorgánica que aparecen de manera característica en los pacientes afectados por el síndrome del *shock* tóxico estreptocócico. Las toxinas son responsables también del exantema que se observa en los sujetos con escarlatina, aunque no está claro si el exantema es una consecuencia directa del efecto de la toxina sobre el lecho capilar, o más probablemente deriva de una reacción de hipersensibilidad.

Estreptolisinas S y O

La **estreptolisina S** es una hemolisina estable en presencia de oxígeno, no inmunogénica y ligada a la célula que puede lisar hematíes, leucocitos y plaquetas. La estreptolisina S puede estimular también la liberación de los contenidos lisosómicos después de ser englobada por este orgánulo y provoca la subsiguiente destrucción de la célula fagocítica. La estreptolisina S se produce en presencia de suero (la S indica dependencia de suero) y es la responsable de la (3-hemólisis característica que se observa en el medio de agar sangre.

La **estreptolisina O** es una hemolisina lábil al oxígeno, capaz de lisar hematíes, leucocitos, plaquetas y células cul-

tivadas. Se forman con facilidad anticuerpos frente a la estreptolisina O (anticuerpos anti-estreptolisina O [ASO]), una característica que la distingue de la estreptolisina S, y son útiles para demostrar una infección reciente por estreptococos del grupo A **(prueba anti-ASO).** Sin embargo, los pacientes con infecciones cutáneas por *S. pyogenes* no desarrollan anticuerpos anti-ASO debido a la inhibición irreversible de la estreptolisina O por el colesterol de los lípidos cutáneos. Esta hemolisina está relacionada desde el punto de vista antigénico con las toxinas lábiles al oxígeno producidas por *Streptococcuspneumoniae, Clostridium tetani, Clostridium perfringens, Bacillus cereus* y *histeria monocytogenes.*

Estreptocinásas

Se han descrito, al menos, dos formas de estreptocinasa (A y B). Estas enzimas participan en la degradación del plasminógeno y liberan una proteasa denominada plasmina capaz de degradar moléculas de fibrina y fibrinógeno y, por tanto, lisar los coágulos y los depósitos de fibrina. En consecuencia, estas enzimas pueden lisar los coágulos de sangre y los depósitos de fibrina y facilitan la rápida diseminación de *S. pyogenes* en los tejidos infectados. Los anticuerpos frente a estas enzimas (anticuerpos anti-estreptocinasa) representan también un marcador útil de infección.

Desoxirri bon ucleasas

Se han identificado cuatro desoxirribonucleasas distintas **(ADNasas** A **a D).** Estas enzimas no son citolíticas, pero pueden despolimerizar el ácido desoxirribonucleico (ADN) libre presente en el pus. Este proceso reduce la viscosidad del absceso y facilita la diseminación de los microorganismos. Los anticuerpos que se desarrollan frente a la ADNasa B son un marcador importante de las infecciones por *S. pyogenes,* en especial en los sujetos aquejados de infecciones cutáneas, ya que son incapaces de generar anticuerpos frente a estreptolisina O (véase sección anterior).

C5a peptidasa

El componente C5a del complemento es un mediador en la inflamación, ya que recluta y activa a las células fagocíticas. La **C5a peptidasa** interrumpe este proceso a través de la degradación de este componente.

Otras enzimas

Se han descrito otras enzimas en los estreptococos del grupo A, entre ellas la hialuronidasa («factor de diseminación») y la nucleotidasa difosfopiridina (DPNasa). Aunque la función de estas enzimas en la patogenia se desconoce.

EPIDEMIOLOGÍA

Los *Centers for Disease Control and Prevention* estimaron que en el año 2004 se registraron aproximadamente 4500 casos de enfermedad invasiva por *S. pyogenes* en EE.UU. Se observaron más de 500 casos de síndrome de *shock* tóxico estreptocócico (con una tasa de mortalidad del 45%) y una cifra semejante de casos de fascitís necrosante (tasa de mortalidad del 25%). Se produjeron, al menos, 10 millones de casos de enfermedad no invasiva, siendo la faringitis y el pioderma las infecciones más frecuentes. Los estreptococos del grupo A colonizan normalmente la bucofaringe de niños sanos y adultos jóvenes (véase cuadro 23-2). Aunque se considera que la incidencia del estado de portador es del 15% al 20%, estos datos pueden generar confusión. La detección de un pequeño número de microorganismos en las secreciones bucofaríngeas exige la aplicación de técnicas de cultivo muy selectivas. Además, anteriormente se había asumido que la colonización con estreptococos del grupo A equivalía a la colonización por *S. pyogenes.* Sin embargo, ahora se conoce que otras especies de estreptococos (como *S. anginosus, S. intermedius, S. constellatus)* pueden poseer el antígeno específico del grupo A y residir en la bucofaringe. No se cree que estas especies sean capaces de producir faringitis.

La colonización por *S. pyogenes* es transitoria y está regulada tanto por la capacidad de la persona para desarrollar inmunidad específica frente a la proteína M de la cepa colonizadora como por la presencia de microorganismos competidores en la bucofaringe. Los pacientes no tratados fabrican anticuerpos frente a la proteína M bacteriana específica, lo que puede dar como resultado una inmunidad que dure toda la vida; sin embargo, esta respuesta de anticuerpos está disminuida en los pacientes tratados. Las bacterias, como los estreptococos a-hemolíticos y no hemolíticos, son capaces de producir unas sustancias de tipo humoral conocidas como **bacteriocinas** que inhiben el crecimiento de los estreptococos incluidos en el grupo A.

En general, la enfermedad por *S. pyogenes* se debe a cepas de adquisición reciente que causan infección de la faringe o la piel antes de que se produzcan anticuerpos específicos o de que los microorganismos competidores sean capaces de proliferar. La faringitis producida por *S. pyogenes* representa una enfermedad que afecta fundamentalmente a niños de edades comprendidas entre 5 y 15 años, aunque los lactantes y los adultos también son vulnerables a esta entidad. El patógeno se transmite de una persona a otra a través de gotitas respiratorias. El hacinamiento, como en el caso de las aulas y las guarderías, incrementa la posibilidad de diseminación del microorganismo, en especial durante los meses de invierno. Las infecciones de partes blandas (p. ej., pioderma, erisipela, celulitis, fascitis) se ven precedidas generalmente de una colonización inicial de la piel por estreptococos del grupo A, después de la cual los microorganismos se introducen en los tejidos superficiales o profundos a través de una alteración de la barrera que constituye la piel.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Enfermedades estreptocócicas supurativas

Faringitis

La faringitis se desarrolla generalmente entre 2 a 4 días después de la exposición al patógeno, con el inicio brusco de dolor de garganta, fiebre, malestar general y cefalea. La faringe posterior puede tener un aspecto eritematoso con presencia de exudado, y puede existir una acusada linfadenopatía cervical. A pesar de estos síntomas y signos clínicos, resulta difícil distinguir la faringitis estreptocócica de la faringitis vírica. Por ejemplo, tan sólo el 50% de los pacientes con una «garganta estreptocócica» tienen exudados faríngeos o amigdalares. Además, muchos niños pequeños aquejados de faringitis exudativa padecen un proceso vírico. El diagnóstico específico sólo se puede elaborar por medio de pruebas serológicas y bacteriológicas.

La **escarlatina** es una complicación de la faringitis estreptocócica que tiene lugar cuando la cepa infecciosa es lisogenizada por un bacteriófago temperado que estimula la producción de una exotoxina pirógena. Aparece un exantema eritematoso difuso, inicialmente en la parte superior del tórax para luego extenderse a las extremidades en un plazo de 1 o 2 días desde el inicio de los síntomas clínicos de faringitis. Generalmente respeta la zona peribucal **(palidez peribucal),** así como las palmas y las plantas. La lengua está cubierta en un primer momento de un exudado blanco amarillento, posteriormente se descama y revela una superficie roja y denudada **(«lengua aframbuesada»).** El exantema, el cual palidece con la presión, se observa mejor en el abdomen y los pliegues cutáneos **(líneas de Pastia).** El exantema desaparece a lo largo de los 5 a 7 días siguientes y es sustituido por una descamación. Desde la introducción del tratamiento antimicrobiano son infrecuentes las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica (como los abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos).

Pioderma

El **pioderma (impétigo)** es una infección localizada y purulenta *(«pío»)* de la piel *(«derma»)* que afecta fundamentalmente las zonas expuestas (p. ej., cara, brazos, piernas). La infección comienza cuando la piel se coloniza por *S. pyogenes* tras un contacto directo con una persona o fómites infectados. Posteriormente el microorganismo se introduce en los tejidos subcutáneos a través de alguna interrupción de la barrera que supone la piel (p. ej., arañazo, picadura de insecto). Se forman vesículas que más tarde se transforman en pústulas (vesículas llenas de pus) para después romperse y producir costras. Los ganglios linfáticos regionales pueden encontrarse hipertrofiados, pero son infrecuentes los signos de infección sistémica (p. ej., fiebre, septicemia, afectación de otros órganos). Es típica la diseminación dérmica de la infección como consecuencia del rascado.

El pioderma se observa fundamentalmente en niños pequeños con malas condiciones de higiene personal, y suele registrarse durante los meses cálidos y húmedos del verane. Aunque *S. pyogenes* es el agente etiológico de la mayor parte de las infecciones estreptocócicas cutáneas, también pueden estar implicados algunos estreptococos de los grupos C y G. *Staphylococcus aureus* aparece con frecuencia en las lesiones Las cepas estreptocócicas que provocan infecciones cutarra son diferentes de las que causan faringitis, aunque los serotípos del pioderma pueden colonizar la faringe y dar lugar a na estado de portador permanente.

Erisipela

La **erisipela** *{eritros,* «rojo»; *pella,* «piel») es una infeoóó aguda de la piel. Los pacientes presentan dolor local e intimación (eritema, calor), linfadenomegalia y signos sistémeos (escalofríos, fiebre, leucocitosis). La piel afectada está ¿ricamente sobreelevada y se distingue claramente de la r_: afectada (figura 23-3). La erisipela se da con una frecuencia mayor en niños pequeños y.ancianos, tradicionalmente afeitaba la cara pero en la actualidad es más frecuente en \n piernas, y por lo general se ve precedida de una infeccic n s i piratoria o cutánea por *S. pyogenes* (con menor frecuencia pai estreptococos de los grupos C o G).

Celulitis

A diferencia de lo descrito en el caso de la erisipela, la celulitis afecta de forma característica la piel y los tejidos subcutáneas más profundos, y no está clara la distinción entre la piel iníestada y la no infectada. Al igual que en la erisipela, se observa em;



FIGURA23-3. Fase aguda de la erisipela en la pierna. Obsérvese el =- -tema en la zona afectada y la formación de ampollas. (Tomado ce Edmond RTD, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases,* ec Z tondon, 1989, Wolfe.)

infección local y síntomas sistémicos. Es necesaria la identificación precisa del microorganismo implicado ya que muchos microorganismos diferentes pueden producir celulitis.

Fascitis necrosante

La **fascitis necrosante** (también conocida como gangrena estreptocócica) es una infección que se desarrolla en la zona profunda del tejido subcutáneo, se extiende a través de los planos de las fascias y se caracteriza por una extensa destrucción de los músculos y el tejido adiposo (figura 23-4). El microorganismo (conocido en medios de comunicación como «bacterias necrosantes») se introduce en el tejido a través de una solución de continuidad de la piel (p. ej., un pequeño corte o traumatismo, infección vírica con vesículas, quemadura, intervención quirúrgica). Inicialmente hay evidencia de celulitis, después de la cual se forman ampollas y aparecen la gangrena y los síntomas sistémicos. La toxicidad sistémica, la insuficiencia multiorgánica y la muerte son característicos de esta enfermedad, por lo que es necesario un tratamiento médico precoz para salvar al paciente. A diferencia de lo que sucede en la celulitis, que se puede tratar con antibióticos, la fascitis debe tratarse también de forma agresiva mediante el desbridamiento quirúrgico del tejido infectado.





FIGURA 23-4. Fascitis necrosante causada por *Streptococcus pyogenes.* El paciente acudió a consulta con antecedentes de 3 días de malestar, mialgia difusa y febrícula. A lo largo de las 3 horas siguientes a su llegada, el dolor se tornó atroz y se localizó en la pantorrilla. A Obsérvense las dos pequeñas ampollas de color púrpura situadas sobre la pantorrilla. B. ta exploración quirúrgica reveló la existencia de una amplia fascitis necrosante en la pantorrilla. El paciente falleció a pesar del tratamiento quirúrgico y farmacológico agresivo. (Tomado de Cohén J, Powderly W: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

Síndrome del *shock* tóxico estreptococia)

Aunque la incidencia de enfermedad grave por *S. pyogenes* ha disminuido de manera ininterrumpida tras la introducción del tratamiento antibiótico, esta tendencia se modificó mucho a finales de los años ochenta cuando se describieron infecciones con toxicidad multisistémica. Los pacientes afectados por este síndrome presentaban al principio una inflamación de partes blandas en el lugar de la infección al dolor y síntomas inespecíficos, como fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos y diarrea. El dolor se intensifica según la enfermedad progresa hasta provocar *shock* e insuficiencia multiorgánica (p. ej., riñon, pulmones, hígado y corazón), características iguales a las del síndrome del *shock* estafilocócico. Sin embargo, los pacientes con enfermedad estreptocócica sufren bacteriemia y la mayoría tiene fascitis necrosante.

Aunque los sujetos de cualquier edad son susceptibles a padecer el **síndrome del *shock* tóxico estreptocócico,** los pacientes con ciertas entidades presentan un riesgo más elevado, como aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar o cardíaca, infección por el virus de la varicela zóster, así como los adictos a drogas por vía parenteral y los alcohólicos. Las cepas de *S. pyogenes* responsables de este síndrome son diferentes de las cepas que producen faringitis, ya que la mayoría de las primeras corresponde a los serotipos M 1 o 3 y muchas de ellas se rodean de prominentes cápsulas mucopolisacarídicas de ácido hialurónico (cepas mucoides). La producción de exotoxinas pirógenas, en especial de SpeA y SpeC, constituye otra característica destacada de este grupo de microorganismos.

Otras enfermedades supurativas

S. pyogenes se ha relacionado con otras infecciones supurativas como la septicemia puerperal, la linfangitis y la neumonía. Aunque estas infecciones todavía se observan en la actualidad, son menos frecuentes desde la introducción de los antibióticos.

Bacteriemia

S. pyogenes es uno de los estreptococos (3-hemolíticos aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos (figura 23-5). Los pacientes afectados por infecciones localizadas, como faringitis, pioderma y erisipela, rara vez presentan bacteriemia. Sin embargo, los hemocultivos arrojan resultados positivos para este microorganismo en casi todos los pacientes aquejados de fascitis necrosante y síndrome del *shock* tóxico; la mortalidad de este grupo de sujetos se aproxima al 40%.

Enfermedades estreptocócicas no supurativas

Fiebre reumática

La **fiebre reumática** es una complicación no supurativa de la enfermedad asociada a *S. pyogenes.* Se caracteriza por la aparición de alteraciones inflamatorias que afectan el corazón, las articulaciones, los vasos sanguíneos y los tejidos subcutáneos. La afectación cardíaca se manifiesta con una pancardiаs (endocarditis, pericarditis, miocarditis) y se asocia a menudo a la presencia de nodulos subcutáneos. Puede producir una lesión crónica y progresiva de las válvulas cardíacas. Las manifestaciones articulares pueden abarcar desde artralgias hasta una artritis manifiesta con afectación de numerosas articulaciones con un patrón migratorio (es decir, la afectación pasa de una articulación a otra).

La incidencia de la fiebre reumática en EE.UU. ha disminuido desde un valor máximo por encima de 10.000 casos al año recogidos en 1961 hasta los 112 casos comunicados en 1994 (el último año de declaración obligatoria). Por el contrario, la enfermedad es notablemente más frecuente en los países en vías de desarrollo y su incidencia se aproxima a 100 casos por 100.000 niños y año. La enfermedad está producida por tipos M específicos (p. ej., tipos 1, 3, 5, 6 y 18). La fiebre reumática se asocia a la faringitis estreptocócica, pero no a las infecciones cutáneas estreptocócicas. Como cabría esperar, las características epidemiológicas de esta entidad remedan a las de la faringitis estreptocócica. Es más frecuente en escolares de corta edad, sin predilección por el sexo, y se registra principalmente durante el otoño y el invierno. Aunque esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a pacientes con faringitis estreptocócicas graves, hasta un tercio de estos presenta una infección leve o asintomática. La fiebre reumática puede recurrir debido a infecciones estreptocócicas posteriores en ausencia de profilaxis antibióüca. El riesgo de recidiva disminuye con el tiempo.

Debido a que no hay una prueba diagnóstica específica para identificar a los pacientes con fiebre reumática, el diagnóstico se hace sobre la base de los hallazgos clínicos y de la evidencia documentada de una infección reciente por *S. pyogenes* como son: 1) los resultados de los cultivos; 2) la detección del antígeno del grupo A, o 3) una elevación de los anticuerpos anti-ASO, anti-ADNasa B o anti-hialuronidasa. La ausencia de un título de anticuerpos elevado o en ascenso debería ser una importante evidencia en contra del diagnóstico de fiebre reumática.

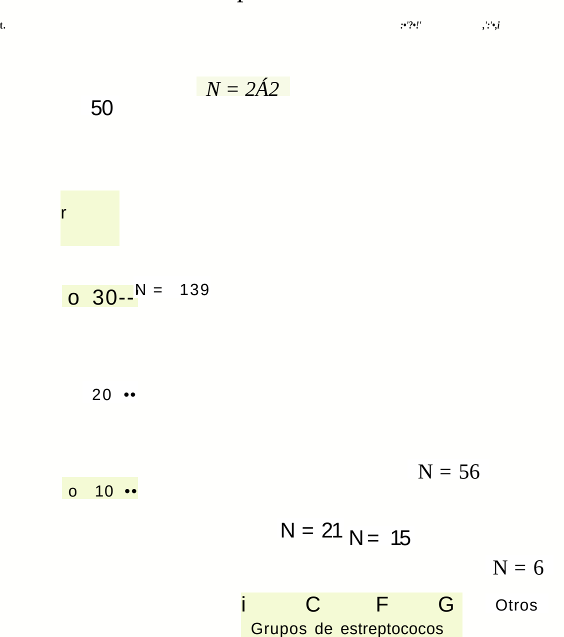


FIGURA 23-5. Distribución de los grupos estreptocócicos en adultos con bacteriemia que ingresaron en el *Barnes Hospital* de St. Louis entre 1986 y 2000. Durante este período se trataron 479 pacientes con bacteriemia por estreptococos p-hemolíticos.

Glomerulonefritis aguda

La segunda complicación no supurativa de la enfermedad estreptocócica es la **glomerulonefritis aguda,** la cual se caracteriza por una inflamación aguda de los glomérulos renales con edema, hipertensión, hematuria y proteinuria. Algunas cepas nefrotóxicas determiandas de los estreptococos del grupo A se asocian a esta enfermedad. Las cepas faríngeas y las cepas piodérmicas son diferentes. Las características epidemiológicas de la entidad son semejantes a las de la infección estreptocócica inicial (tabla 23-3). El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y el hallazgo de una infección reciente por *S. pyogenes.* Los pacientes jóvenes acostumbran a disfrutar de una recuperación sin complicaciones, pero en los adultos no se ha definido adecuadamente el pronóstico a largo plazo. En este grupo de pacientes se han observado pérdidas progresivas e irreversibles de la función renal.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Microscopía

La tinción de Gram de las muestras de los tejidos afectados se pueden utilizar con el fin de elaborar un diagnóstico rápido y preliminar de las infecciones de partes blandas o del pioderma producidos por *S. pyogenes.* La detección de cocos grampositivos agrupados en parejas o en cadenas asociados a leucocitos es relevante debido a que los estreptococos no suelen colonizar la superficie cutánea. Por el contrario, los estreptococos forman parte de la microflora bucofaríngea normal, por lo que su presencia en una muestra respiratoria de un paciente aquejado de faringitis tiene escaso valor pronóstico.

Detección de antígeno

Se han diseñado diversas pruebas basadas en anticuerpos que reaccionan con los hidratos de carbono específicos de grupo de la pared celular bacteriana y que se pueden usar para detectar los estreptococos del grupo A de forma directa en los exudados faríngeos. El antígeno se extrae mediante el tratamiento de la muestra con ácido nitroso o pronasa durante 5 minutos.

TABLA 23-3. Características epidemiológicas de la glomerulonefritís aguda estreptococica

Característica	**Faringitis asociada**	**Pioderma asociado**
Incidencia estacional	Invierno y primavera	Final del verano y principio del otoño
Distribución geográfica	Climas templados y fríos	Climas cálidos y tropicales
Edad	Niños en edad escolar	Niños en edad preescolar
Incidencia familiar	Frecuente	Frecuente
Tasa de incidencia después de infección con una cepa nefritogénica (%)	10-15	10-15
Estado de portador	Faríngeo (frecuente)	Piel (raro)
Tipos serológicos	Limitados a la faringe	Limitados a la piel
Respuesta anti-estreptolisiina 0	Frecuente	Rara
Respuesta anti-ADNasa B	Frecuente	Frecuente

A continuación, el extracto se mezcla con los anticuerpos específicos que están inmovilizados en un filtro de membrana (enzimoinmunoanálisis [EIA]) o unidos a partículas de látex. El desarrollo de un indicador positivo en el EIA o la aglutinación de las partículas de látex se interpreta como un resultado positivo.

Aunque son muy específicas, la sensibilidad de estas pruebas es muy baja (probablemente no supere el 90%), por lo que los resultados negativos se deben confirmar por medio de un cultivo. Se ha comercializado una sonda de ácido nucleico dotada de elevadas sensibilidad y especificidad en la detección directa de *S. pyogenes* en las muestras clínicas.

Cultivo

Se deben tomar muestras de la bucofaringe posterior (p. ej., las amígdalas) a pesar de la dificultad que implica la obtención de exudados faríngeos en la población pediátrica. La densidad bacteriana es menor en las zonas anteriores de la boca y la cavidad bucal (particularmente la saliva) se encuentra colonizada por bacterias que inhiben el crecimiento de *S. pyogenes*. Por tanto, la contaminación de una muestra bien recogida puede enmascarar o inhibir el crecimiento de *S. pyogenes*. El aislamiento de *S. pyogenes* en las infecciones cutáneas no entraña ninguna dificultad. Se levanta la costra y se cultivan el material purulento y la base de la lesión. Las muestras para cultivo no se deben obtener a partir de pústulas cutáneas abiertas en fase de drenaje, ya que podrían presentar una sobreinfección de estafilococos. Estos microorganismos se recuperan con facilidad a partir de cultivos tisulares y hemocultivos procedentes de pacientes aquejados de fascitis necrosante; por el contrario, en la piel de los pacientes aquejados de erisipela o celulitis puede existir un número relativamente bajo de bacterias.

Como se ha descrito anteriormente, los estreptococos son exigentes desde el punto de vista nutricionales. Se pueden añadir antibióticos (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol) alas placas de agar sangre con el fin de inhibir el crecimiento de la microflora bacteriana bucal. Aunque se ha demostrado la utilidad de estas placas selectivas, el crecimiento de *S. pyogenes* es más lento en ellas y requiere períodos prolongados de incubación (2 a 3 días). Tampoco se ha definido la atmósfera de incubación más adecuada. Como consecuencia de la producción de estreptolisina S por parte de casi todas las cepas de *S. pyogenes*, la incubación de cultivos bacterianos en una atmósfera normal no enriquecida con $C0_2$ permite detectar un patrón hemolítico en las placas de agar sangre.

Identificación

Históricamente se ha identificado a *S. pyogenes* por su sensibilidad a bacitracina (tabla 23-4). Con este método se coloca un disco saturado con **bacitracina** en una placa inoculada con estreptococos del grupo A y, tras una noche de incubación, se asignan al grupo A de estreptococos todas aquellas cepas inhibidas por bacitracina.

Los estreptococos del grupo A se identifican claramente con la demostración de los hidratos de carbono específicos de grupo, una técnica que no tuvo aplicación práctica hasta las pruebas de detección directa de antígenos.

La distinción de *S. pyogenes* frente a *S. anginosus* y otros estreptococos p-hemolíticos se puede llevar a cabo de manera rápida mediante la demostración de la presencia de la enzima **L-pirrolidonil arilamidasa (PYR).** Esta enzima hidroliza la L-pirrolidonil P-naftilamida, liberando p-naftilamina, la cual se detecta en presencia de p-dimetilaminocinamaldehído por la formación de un compuesto de color rojo. La ventaja de esta prueba específica es que lleva menos de 1 minuto determinar si la reacción es positiva *(S. pyogenes)* o negativa *(S. anginosus)*.

Detección de anticuerpos

Los pacientes con enfermedad por *S. pyogenes* tienen anticuerpos frente a varias enzimas específicas. Aunque los anticuerpos

que se generan frente a la proteína M desempeñan una destacada función para mantener la inmunidad, estos anticuerpos aparecen tardíamente en la evolución clínica de la enfermedad y son específicos de tipo. Al contrario, la determinación de los anticuerpos frente a la estreptolisina O **(prueba de ASLO)** es útil para confirmar el diagnóstico de fiebre reumática o glomerulonefritis aguda derivadas de una infección estreptocócica faríngea reciente. Estos anticuerpos aparecen entre 3 y 4 semanas tras la exposición inicial al microorganismo y luego persisten.

Los sujetos con pioderma estreptocócico no presentan un título elevado de ASLO. En pacientes con pioderma estreptocócico y con faringitis se ha documentado la aparición de otros anticuerpos frente a las enzimas estreptocócicas, en especial frente a la ADNasa B. La **prueba de la anti-ADNasa B** se debe realizar en caso de sospecha de glomerulonefriüs estreptocócica.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

S. pyogenes es muy sensible a la penicilina. En los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina se puede usar eritromicina o una cefalosporina oral. Sin embargo, este tratamiento carece de eficacia en las infecciones mixtas en las que está implicado *Staphylococcus aureus*, en cuyo caso el tratamiento debe incluir oxacilina o vancomicina. Los nuevos macrólidos (p. ej., acitromicina, claritromicina) no son más eficaces que la eritromicina, mientras que las resistencias o la mala respuesta clínica han limitado la utilidad de las tetraciclinas o las sulfamidas. En los sujetos aquejados de infecciones graves de partes blandas se deben iniciar de manera precoz maniobras de drenaje y desbridamiento quirúrgico agresivo.

El paciente puede mantenerse en estado de portador orofaríngeo permanente de *S. pyogenes* después de un ciclo completo de tratamiento. Esta situación puede ser consecuencia del incumplimiento del tratamiento prescrito, la reinfección por una nueva cepa o un estado de portador permanente de un foco aislado. Se puede administrar un nuevo ciclo de tratamiento a los pacientes portadores bucofaríngeos puesto que no se han observado resistencias a la penicilina en estos pacientes. La repetición del tratamiento no está indicada en caso de persistir el estado de portador, ya que la antibioterapia prolongada puede alterar la flora bacteriana normal. El tratamiento antibiótico de los pacientes con faringitis acelera la recuperación de los síntomas y previene la fiebre reumática cuando se instaura durante los 10 primeros días del inicio de la enfermedad. No parece que el tratamiento antibiótico influya en la progresión a glomerulonefritis aguda.

Los pacientes con antecedentes de fiebre reumática requieren profilaxis an tibió tica prolongada con el objeto de prevenir la recidiva de la enfermedad. Debido a que cualquier lesión ocasionada a las válvulas cardíacas predispone a una endocarditis, los pacientes necesitan también profilaxis antibiótica antes de ser sometidos a procedimientos que puedan provocar bacteriemias transitorias (p. ej., extracciones dentales). Sin embargo, el tratamiento antibiótico específico no modifica la evolución de la glomerulonefritis aguda, y el tratamiento profiláctico no está indicado debido a que estos pacientes no presentan recidiva de la enfermedad.

Streptococcus agalactiae (cuadro 23-4)

S. agalactiae es la única especie portadora del antígeno del grupo B. Este microorganismo se describió inicialmente en un caso de septicemia puerperal. Aunque se trata de una entidad poco frecuente hoy en día, *S. agalactiae* se conoce en mayor medida por suponer una destacada causa de septicemia, neumonía y meningitis en los recién nacidos y por provocar enfermedad grave en los adultos (véase cuadro 23-3).

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los estreptococos del grupo B son cocos grampositivos (0,6 a 1,2 *pía)* que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas más largas en cultivo, características que los hacen

TABLA 23-4. Identificación bioqijfmica de los estreptococos más frecuentes

Microorganismo	Sensibilidad		Hidrólisis hipurato	Reacción CAMP	Solubilidad en bilis
	Bacitracina	Optoquina			
*S. pyogenes**	S	R	-	-	-
S. agalactiae	R	R	+	+	-
*S. anginosus**	R	R	-	-	-
*S. dysgalactiae**	R	R	-	-	-
S. pneumoniae	R	S	-	-	+
Grupo viridans	R	R	-	-	-

CAMP, Christie, Atkins, Munch-Petersen (prueba); PYR, ¿-pirrolidonil arilamidasa; R, resistente; S, sensible.
* *S. pyogenes* tiene reacción PYR positiva.
T *S. anginosus* tiene reacción PYR negativa y reacción Voges-Proskauer (VP) positiva.
* *S. dysgalactiae* tiene reacciones PYR y de Voges-Proskauer (VP) negativas.

CUADRO 23-4. Resumen de estreptococos del grupo B

Fisiología y estructura:
Cocos grampositivos en cadenas largas
Anaerobio facultativo
fi-hemolítico o no hemolítico
Catalasa-negativos; reacciones positivas de CAMP e hidrólisis de hipurato (importantes pruebas de identificación)
Clasificados en función del hidrato de carbono específico de grupo (antígeno B) en la pared celular, específico de tipo en la cápsula y proteína de superficie (proteína C)

Virulencia:
La capa gruesa de peptidoglucanos de la pared celular permite la supervivencia en superficies secas
Polisacáridos capsulares (tipos Ia, III y V) inhiben la fagocitosis mediada por el complemento
Las enzimas hidrolíticas pueden facilitar la destrucción tisular y la diseminación sistémica de las bacterias

Epidemiología:
Colonizan de forma asintomática el tracto respiratorio superior y el tracto genitourinario
La mayor parte de las infecciones de los recién nacidos se adquieren de la madre durante la gestación o en el momento del parto
Los neonatos tienen mayor riesgo de infección si:
1) hay rotura prematura de membranas, parto prolongado, prematurldad o enfermedad materna diseminada por estreptococos del grupo B, y 2) la madre no tiene anticuerpos específicos de tipo y tiene valores bajos de complemento
Las mujeres con colonización genital están en riesgo de desarrollar una sepsis posparto
Los hombres y las mujeres no gestantes con diabetes mellitus, cáncer o alcoholismo tienen riesgo más elevado de padecer la enfermedad
No tiene incidencia estacional

Enfermedades:
Véase cuadro 23-3

Diagnóstico:
Las pruebas antigénicas son poco sensibles
El cultivo utilizando un caldo de cultivo selectivo es la prueba diagnóstica de elección (como LIM)
Los análisis basados en PCR pueden adquirirse para el reconocimiento de las mujeres embarazadas
Cepas identificadas por catalasa (negativa), prueba positiva de CAMP e hidrólisis de hipurato y cesión de un carbono específico de grupo (antígeno del grupo B)

Tratamiento, prevención y control:
La penicilina G es el fármaco de elección; en los pacientes con infecciones graves se usa una combinación de penicilina y un aminoglucósido; vancomicina se emplea en los pacientes alérgicos a la penicilina
En los niños de alto riesgo, se administra penicilina al menos 4 horas antes del parto
Las vacunas conjugadas polivalentes para estimular la formación de anticuerpos maternos se encuentran en fase de evaluación

CAMP, Christie, Atkins, Munch-Petersen; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

indistinguibles de *S. pyogenes* en la tinción de Gram. Crecen bien en los medios enriquecidos con nutrientes y, en contraposición a las colonias de *S. pyogenes*, las colonias de *S. agalactiae* tienen un aspecto mantecoso y una estrecha zona de P-hemólisis. Algunas cepas (l%-2%) no son hemolíticas, aunque su prevalencia puede haberse subestimado, puesto que las cepas no hemolíticas generalmente no se estudian con relación a la presencia del antígeno del grupo B.

Las cepas de *S. agalactiae* se pueden subdividir en función de la presencia de tres marcadores serológicos: 1) el antígeno B o el antígeno polisacarídico de la pared celular específico de grupo (compuesto de ramosa, N-acetilglucosamina y galactosa); 2) los polisacáridos de la cápsula específicos de tipo (la, Ia/c, Ib/c, II, lie, III a VIII), y 3) la proteína de superficie conocida como proteína C. Los polisacáridos específicos de tipo son importantes marcadores epidemiológicos, siendo los serotipos la, III y V los que se asocian con mayor frecuencia a la colonización y la aparición de enfermedad. El conocimiento de los serotipos específicos que se asocian a la enfermedad y de los cambios de los patrones de prevalencia de dichos serotipos también resulta importante para el desarrollo de vacunas.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Se pueden plantear las dos siguientes preguntas acerca de la enfermedad estreptocócica del grupo B: 1) ¿por qué presentan los recién nacidos un mayor riesgo? y 2) ¿por qué se asocian algunos serotipos con una mayor frecuencia a la enfermedad? Los anticuerpos que se desarrollan frente a los antígenos capsulares específicos de upo de los estreptococos del grupo B son protectores, un hecho que explica en parte la predilección de este microorganismo por los neonatos. En ausencia de anticuerpos maternos, el neonato tiene riesgo de contraer la infección. Además, la colonización genital por estreptococos del grupo B se relaciona con mayor riesgo de parto prematuro y los niños prematuros están en situación de mayor riesgo de padecer la enfermedad. La eliminación de los estreptococos del grupo B requiere la participación de las rutas funcionales clásica y alternativa del complemento, sobre todo la, III y V. Como consecuencia, los niños prematuros colonizados, con valores de complemento fisiológicamente bajos o aquellos cuyos receptores para el complemento o el fragmento Fe de los anticuerpos IgG no están expuestos en los neutrófilos tienen una mayor probabilidad de diseminación sistémica del microorganismo. Por otra parte, se ha observado que los polisacáridos capsulares específicos de tipo de los estreptococos la, Ib y II poseen un residuo terminal de ácido siálico. El ácido siálico puede inhibir la activación de la ruta alternativa de complemento, interfiriendo así en la fagocitosis de estas cepas de estreptococos del grupo B.

Los estreptococos del grupo B producen varias enzimas, como las ADNasas, hialuronidasa, neuraminidasa, proteasas, hipurasa y hemolisinas. Aunque estas enzimas son útiles en la identificación del microorganismo, se desconoce cuál es su función en la patogenia de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estreptococos del grupo B colonizan el aparato digestivo inferior y el aparato genitourinario. Entre un 10% y un 30% de las embarazadas presenta un estado transitorio de portadora vaginal, aunque la incidencia depende del momento de la gestación en el que se toma la muestra y las técnicas de cultivo utilizadas. En las mujeres no gestantes se ha observado una incidencia similar.

Aproximadamente el 60% de los niños que nacen de madres colonizadas son colonizados por los microorganismos de aquellas. La probabilidad de colonización durante el nacimiento es más elevada cuando la madre presenta colonización intensa. Otros factores de riesgo de colonización neonatal son el parto prematuro, la rotura prematura de membranas y la fiebre intraparto. Los serotipos que se asocian con mayor frecuencia a la enfermedad neonatal son los serotipos la (35%-40%), III (30%) y V (15%). Los serotipos la y V son los más habituales en la enfermedad del adulto, mientras que el serotipo III se aisla con menor frecuencia.

La colonización del neonato, con el posterior desarrollo de la enfermedad, puede darse en el interior, en el momento del nacimiento o a lo largo de los primeros meses de vida. *S. agalactiae* representa la causa más frecuente de septicemia y meningitis en el recién nacido. La enfermedad en los niños menores de 7 días se denomina **enfermedad de comienzo precoz,** mientras que la que aparece entre la primera semana y los 3 meses de vida se considera **enfermedad de comienzo tardío.** La administración de profilaxis antibiótica intraparto ha ocasionado una espectacular reducción de la enfermedad neonatal, pasando de unas 8000 infecciones en el año 1993al800en 2002.

Se registra un número más elevado de infecciones por estreptococos del grupo B en el adulto (alrededor de 17.000 infecciones invasivas en 2002) que en neonatos, pero la incidencia global es más elevada en estos últimos. El riesgo de enfermedad es mayor en las mujeres embarazadas que en hombres o mujeres no gestantes. Las infecciones del aparato genitourinario, la amnionitis, la endometritis y las infecciones de las heridas son las manifestaciones más frecuentes en las embarazadas. Las infecciones en hombres y en mujeres no embarazadas se restringen básicamente a infecciones cutáneas y de partes blandas, bacteriemia, septicemia urinaria (infección del aparato genitourinario con bacteriemia) y neumonía. Los estreptococos del grupo B son los estreptococos |3-hemolíticos aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos (véase figura 23-5). Las situaciones que predisponen al desarrollo de la enfermedad en los adultos son la diabetes mellitus, el cáncer y el alcoholismo.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Enfermedad neonatal de comienzo precoz

Los síntomas clínicos de la enfermedad por estreptococos del grupo B adquirida en el útero o durante el nacimiento aparecen a lo largo de la primera semana de vida. La enfermedad de comienzo precoz, la cual se caracteriza por bacteriemia, neumonía o meningitis, no se distingue de la septicemia producida por otros microorganismos. En la mayoría de los niños se observa afectación pulmonar, pero la afectación meníngea puede no ser aparente inicialmente, por lo que es necesario efectuar un examen del líquido cefalorraquídeo en todos los niños infectados. La tasa de mortalidad ha disminuido a menos del 5% debido al diagnóstico precoz y a la mejora del tratamiento complementario; sin embargo, una proporción comprendida entre el 15% y el 30% de los niños que sobreviven a la meningitis presentan secuelas neurológicas, como ceguera, sordera y retraso mental grave.

Enfermedad neonatal de comienzo tardío

La enfermedad en niños mayores tiene un origen exógeno (p. ej., la madre, otro niño). La manifestación predominante es la bacteriemia con meningitis, la cual remeda la enfermedad producida por otras bacterias. A pesar de la elevada tasa de supervivencia, las complicaciones neurológicas son frecuentes en los niños con meningitis .

Infecciones en mujeres embarazadas

Las infecciones del aparato genitourinario son frecuentes en las mujeres durante la gestación o inmediatamente después de esta. El pronóstico es muy favorable en las gestantes que reciben tratamiento apropiado debido a que su estado de salud suele ser bueno. Las complicaciones secundarias de la bacteriemia, como la endocarditis, la meningitis y la osteomielitis, son infrecuentes.

Infecciones en hombres y en mujeres no embarazadas

En comparación con las mujeres embarazadas que sufren una infección por estreptococos del grupo B, los hombres y las mujeres no gestantes afectados por infecciones por estreptococos del grupo B presentan generalmente una edad mayor y padecen otras entidades debilitadoras predisponentes. Las formas de presentación más frecuentes son la bacteriemia, la neumonía, las infecciones óseas y articulares, y las infecciones cutáneas y de partes blandas. Debido a que estos pacientes suelen presentar una alteración de su sistema inmunitario, la mortalidad es más elevada en esta población (p. ej., el 15% y el 32%).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Detección antigénica

Se han comercializado diversas pruebas de detección directa del microorganismo en muestras clínicas. Se emplean varios métodos para detectar el antígeno específico de gru-

po, como la coaglutinación estafilocócica, la aglutinación con látex y EIA. No obstante, la sensibilidad de la prueba antigénica directa es excesivamente baja para ser utilizada en el cribado de la madre con el fin de predecir qué recién nacido tiene un riesgo mayor de adquirir la enfermedad neonatal.

Cultivo

Los estreptococos del grupo B se desarrollan con facilidad en un medio de cultivo enriquecido, produciendo grandes colonias después de 24 horas de incubación (véase figura 23-2). La (3-hemólisis puede ser difícil de detectar o no producirse, y constituye un problema para la detección del microorganismo cuando hay otros microorganismos presentes en el cultivo (p. ej., cultivo vaginal). Por este motivo, la detección del estado de portadora de estreptococos del grupo B en las mujeres embarazadas exige la utilización de un caldo de cultivo selectivo al que se le añaden antibióticos (como caldo LIM con colistina y ácido nalidíxico) con el objeto de inhibir el crecimiento de otros microorganismos.

Pruebas basadas en ácidos nucleicos

La *Food and Drug Administration* ha autorizado recientemente la utilización de una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el cribado de mujeres gestantes. La sensibilidad y la especificidad de la prueba se acercan a las de los cultivos, por lo que es posible que este ensayo sustituya en el futuro a los cultivos estándar de los estreptococos pertenecientes al grupo B. No obstante, la confirmación de estos resultados preliminares precisa la realización de estudios adicionales.

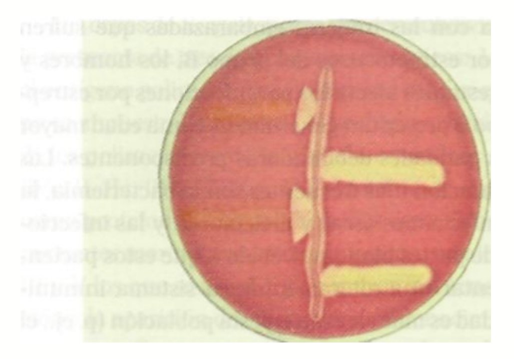


FIGURA 23-6. Reacción de CAMP (Christie, Atkins, Munch-Petersen) con estreptococos del grupo B. Los estreptococos del grupo B producen una proteína difusible y termoestable (factor CAMP) que aumenta la P-hemólisis de *Staphylococcus aureus. S. aureus (sembrado desde taparte superior hacia la parte inferior de la placa)* produce esfingomielinasa C, la cual se puede unir a las membranas de los hematíes. Cuando son expuestas al factor CAMP del grupo B, las células sufren hemolisis (compárense las dos reacciones positivas con aumento de la hemolisis a la izquierda de la siembra de *S. aureus* con las dos reacciones negativas de la derecha). (Tomado de Howard BJ: *Clinical and pathogenetic microbiology,* St Louis, 1987, Mosby.)

Identificación

Se puede efectuar una identificación preliminar de una cepa aislada mediante la obtención de resultados positivos en la **prueba** de CAMP (Christie. Atkins, Munch-Petersen) (figura 23-6) o mediante la **hidrólisis de hipurato.** Los estreptococos del grupo B se identifican de forma definitiva al revelar la presencia del hidrato de carbono específico de grupo o bien mediante el uso de sondas moleculares comerciales.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los estreptococos del grupo B son sensibles a la penicilina, la cual constituye el fármaco de elección. Sin embargo, la concentración mínima inhibitoria (CMI) necesaria para inhibir al microorganismo es aproximadamente 10 veces superior a la que se necesita para inhibir a *S. pyogenes.* Por otra parte, se ha descrito tolerancia a la penicilina (la capacidad del antibiótico para inhibir, pero no destruir, el microorganismo). Por estos motivos, con frecuencia se utiliza la combinación de penicilina con un aminoglucósido para controlar las infecciones graves. La vancomicina representa un tratamiento alternativo en los sujetos alérgicos a la penicilina. Se han observado resistencias a la eritromicina y a las tetraciclinas.

Se ha recomendado la exploración de todas las mujeres embarazadas entre las semanas 35 y 37 de gestación para determinar su colonización por estreptococos del grupo B en un intento para prevenir la enfermedad neonatal. Se debe utilizar quimioprofilaxis en todas las mujeres colonizadas o de alto riesgo. Se considera que una mujer embarazada presenta un riesgo alto de dar a luz a un niño con una enfermedad invasiva del grupo B si ha tenido previamente otro niño con la enfermedad o existen factores de riesgo de esta entidad en el momento del nacimiento. Entre estos factores figuran los siguientes: 1) temperatura durante el parto por encima de 38 °C; 2) rotura prematura de membranas al menos 18 horas antes del parto, y 3) cultivo vaginal o rectal positivo para el microorganismo entre las semanas 3 5 y 3 7 de gestación. Se recomienda administrar penicilina G intravenosa al menos 4 horas antes del parto; en las mujeres alérgicas a la penicilina se utiliza clindamicina o cefazolina. Esta pauta proporciona unas concentraciones antibióticas elevadas y protectoras en el torrente circulatorio del niño en el momento del nacimiento.

Debido a que la enfermedad del recién nacido se asocia a una disminución de los anticuerpos circulantes en la madre, se ha intentado crear una vacuna polivalente contra los serotipos la, Ib, II, III y V. Los polisacáridos de la cápsula son poco inmunogénicos, aunque su combinación con el toxoide tetánico mejora la inmunogenicidad de la vacuna. Algunos ensayos clínicos basados en esta vacuna polivalente han demostrado la inducción de niveles protectores de anticuerpos. No obstante, se ha retrasado la aprobación de la vacuna debido a la inquietud suscitada por la administración experimental de la vacuna a mujeres gestantes.



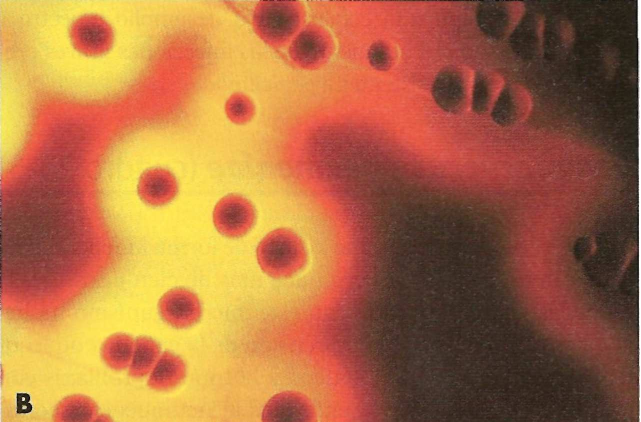


FIGURA 23-7. Estreptococo perteneciente al grupo C. A. 5. *anginosus,* especie que produce colonias pequeñas. B. S. *dysgalactiae,* especie formadora de colonias grandes.

Otros estreptococos p-hemolíticos

Entre los restantes estreptococos |3-hemolíticos, los grupos C, F y G son los que se asocian más a menudo a enfermedad en el ser humano. Destacan el grupo de *Streptococcus anginosus* (que incluye *S. anginosus, S. constellatus* y *S. intermedius)* y *Streptococcus dysgalactiae.* Los miembros del grupo de *S. anginosus* pueden poseer el polisacárido capsular de los grupos A, C, F o G, y *S. dysgalactiae* puede portar el antígeno del grupo C o G. Se debe recordar que una cepa individual tiene sólo un antígeno de grupo, un hallazgo que coincide con la creencia de que la especie constituye, en realidad, un grupo de especies estrechamente relacionadas. Las cepas del grupo de *S. anginosus* crecen en pequeñas colonias (cuyo desarrollo requiere 2 días de incubación) rodeadas de una delgada zona de |3-hemólisis (figura 23-7A). Estas especies se asocian fundamentalmente a la formación de abscesos y no a la faringitis, en contraposición con el otro estreptococo del grupo A, *S. pyogenes. S. dysgalactiae* forma colonias grandes con una gran zona de [3-hemólisis en los medios de agar sangre (figura 2 3-7B), un patrón semejante al descrito para *S. pyogenes.* Al igual que *S. pyogenes, S. dysgalactiae* provoca faringitis, la cual se complica algunas veces con glomerulonefritis aguda, pero nunca con fiebre reumática.

Otro *Streptococcus* agrupable es *Streptococcus bovis.* Aunque la cepa ¡3-hemolítica original fue clasificada por Lancefield como grupo D, la mayor parte de las cepas son a-hemolíticas y actualmente se han clasificado de nuevo en el grupo de los estreptococos *viridans. S. bovis* tiene significación clínica, ya que las cepas que pueden producir bacteriemia tienen una marcada asociación a neoplasias ocultas de colon.

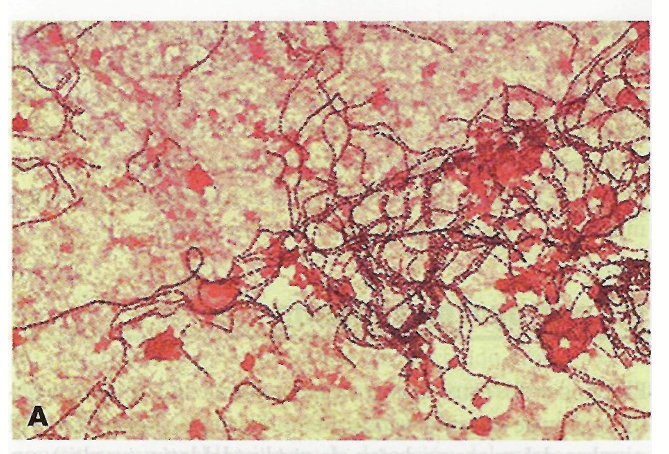
Estreptococos viridans

El grupo de los estreptococos viridans conforma un grupo heterogéneo de estreptococos cc-hemolíticos y no hemolíticos. El nombre del grupo se deriva de *viridis* (del latín «verde»), un reflejo de la producción de un pigmento verde en los medios de agar sangre por muchas de estas bacterias (figura 23-8). La nomenclatura taxonómica de estas especies es confusa, dado que los microbiólogos americanos y europeos no han logrado ponerse de acuerdo acerca de ella. Por eso, diferentes nombres de una especie se usan de forma indistinta en la bibliografía. Se han identificado al menos 20 especies en EE.UU., las cuales se han clasificado en 5 subgrupos (tabla 23-5). La clasificación de estas bacterias puede ser problemática y queda fuera del alcance de esta obra.

Aunque la mayoría de las cepas de los estreptococos del grupo viridans no poseen un hidrato de carbono específico de grupo, se ha descrito su reactividad con algunos grupos de hidratos de carbono. Esto es particularmente cierto para los miembros del grupo *anginosus* y *S. bovis.* Se debe tener también en cuenta que *Streptococcus pneumoniae* pertenece al grupo de *Streptococcus mitis.* Aunque *S. pneumoniae* se describe por separado, es importante recordar que presenta una estrecha relación con las especies del grupo viridans.

Como la mayoría de los estreptococos, las especies incluidas en el grupo *viridans* son exigentes desde el punto de vista nutricional y requieren un medio complejo complementado con hemoderivados, y con frecuencia, una atmósfera de incubación enriquecida con dióxido de carbono al 5% o al 10%. Algunas cepas son «nutricionalmente deficientes», ya que tan sólo son capaces de crecer en presencia de un complemento exógeno de piridoxal, la forma activa de la vitamina B_6. Por lo general, estos microorganismos pueden desarrollarse inicialmente en los hemocultivos, pero no pueden crecer cuando son subcultivados a no ser que se utilicen medios complementados con piridoxal. Estas cepas se han reclasificado en dos nuevos géneros, *Abiotrophia* y *Granulicatella,* aunque la mayoría de los investigadores continúa refiriéndose a ellas como «estreptococos nutricionalmente deficientes».

Los estreptococos viridans colonizan la bucofaringe, el aparato gastrointestinal y el aparato genitourinario. Rara vez se encuentran en la superficie cutánea, puesto que los ácidos grasos presentes en la misma son tóxicos para ellos. Aunque pueden producir diversas infecciones, se asocian con una mayor frecuencia a las caries dentales, la endocarditis aguda



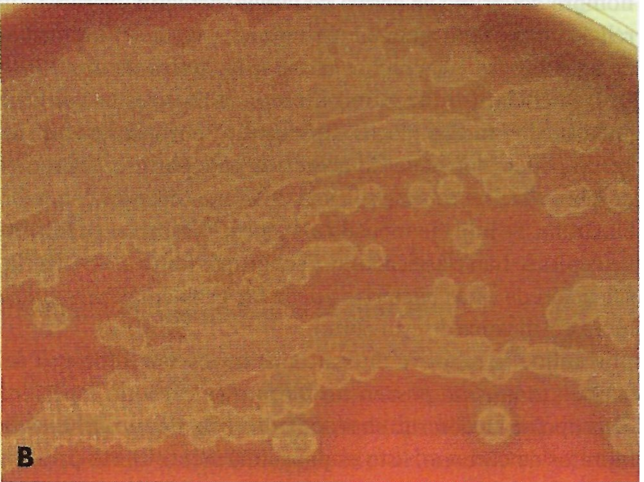


FIGURA 23-8. *Streptococcus mitis.* A. Tinción de Gram de un hemocultivo. B. Colonias a-hemolíticas.

TABLA 23-5. Clasificación de *Streptococcus* del grupo viridans

Grupo	Especies
Anginosus	*S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius*
Mitis	*S. mitis, S. pneumoniae, S. sanguis, S. parasanguis, S. gordonii, S. crista, S. oralis*
Mutans	*S. mutans, S. sobrinus, S. cricetus, S. rattus, S. downei, S. macacae*
Salivarius	*S. salivarius, S. vestibularís, S. thermophilus*
Bovis	*S. bovis, S. alactolyticus, S. equinus*
Sin agrupar	*5. acidominimus, S. suis*

y subaguda, y las infecciones supurativas intraabdominales. Es preciso tener en cuenta que muchos de los géneros se asocian a enfermedades específicas, aunque las especies se clasifiquen de forma colectiva como estreptococos del grupo viridans. Por ejemplo, la endocarditis bacteriana aguda se asocia a *S. gordonii, S. mitis, S. mutans, S. oralis* y *S. sanguis;* la caries dental con *S. mutans* y *S. sobrinus;* la formación de abcesos con *S. anginosus, S. constellatus* y *S. intermedius;* la septicemia en pacientes neutropénicos con mucositis, con *S. mitis*, y las neoplasias del aparato digestivo, con *S. bovis.*

Durante algunas décadas, la mayoría de las cepas de estreptococos *viridans* eran muy sensibles a la penicilina y sus CMIs se encontraban por debajo de 0,1 |ig/ml. Sin embargo, se han hecho frecuentes los estreptococos moderadamente resistentes (CMI para la penicilina de 0,2 a 2 u,g/ml) y muy resistentes (CMI > 2p.g/ml). La resistencia es especialmente frecuente en el grupo *S. mitis*, dentro del cual figura *S. pneumoniae;* esta cuestión se describe con más detalle en la próxima sección. Las infecciones producidas por cepas moderadamente resistentes se pueden tratar, en general, mediante la combinación de penicilina y un aminoglucósido. No obstante, se deben usar antibióticos alternativos, como una cefalosporina de amplio espectro o vancomicina, en el tratamiento de las infecciones graves producidas por cepas resistentes a penicilina.

Streptococcus pneumoniae (cuadro 23-5)

Streptococcus pneumoniae fue aislado de forma independiente por Pasteur y por Steinberg hace más de cien años. Desde entonces, la investigación con este microorganismo ha hecho posible una mayor comprensión de la genética molecular, la resistencia a antibióticos y la inmunoprofilaxis con vacunas. No obstante, la enfermedad neumocócica continúa siendo en la actualidad una causa importante de morbimortalidad.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

El neumococo es un coco grampositivo encapsulado. Las células tienen un diámetro de 0,5 a 1,2 run, con forma ovalada o de lanceta, y se disponen en parejas o en cadenas cortas (figura 23-9). Las células más viejas se decoloran fácilmente y aparecen como gramnegativas. La morfología de las colonias

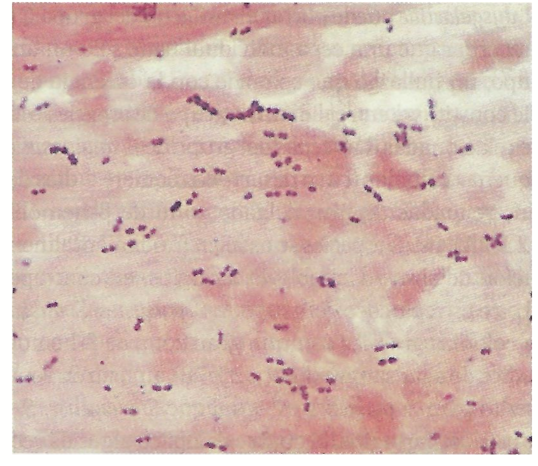


FIGURA 23-9. Tinción de Gram de *Streptococcus pneumoniae.*

CUADRO 23-5. Resumen de *Streptococcus pneumoniae*

Fisiología y estructura:

Cocos grampositivos alargados o en «forma de lanceta» que se disponen en pares (diplococos) y en cadenas cortas

Anaerobio facultativo exigente desde el punto de vista nutricional

ta mayoría de las cepas posee una cápsula externa

El ácido teicoico («polisacárido C») de la pared celular es rico en colina que puede reaccionar con una proteína sérica (conocida como proteína C reactiva): es una prueba diagnóstica útil en la enfermedad sistémica inflamatoria

Una enzima autolítica (amidasa) está presente en la pared celular. Las células viejas sufren autólisis espontánea, produciendo colonias en hoyo en el centro. La detección de estas colonias a-hemolíticas con aspecto de hoyuelo y la demostración de que estas colonias se usan cuando se exponen a la bilis son una importante prueba de identificación

Las bacterias se inhiben con optoquina (test de identificación útil)

Virulencia:

Véase tabla 23-6

Epidemiología:

La mayor parte de las infecciones están producidas por la diseminación endógena desde la nasofaringe o la orofaringe colonizadas a regiones alejadas (p. ej., pulmones, senos, oídos, sangre y meninges)

La colonización es más elevada en niños pequeños

La propagación de persona a persona mediante las gotitas respiratorias es rara

Las personas con antecedentes de infección viral del tracto respiratorio o de otras situaciones que puedan interferir con la eliminación de las bacterias de la vía respiratoria tienen riesgo aumentado de enfermedad pulmonar

Los niños y los ancianos tienen riesgo de meningitis

Los pacientes con enfermedades hematológicas (neoplasias, anemia de células falciformes) o con esplenia funcional están en riesgo de presentar sepsis fulminante

Aunque el microorganismo es ubicuo, la enfermedad es más frecuente en los meses fríos

Enfermedades:

Véase cuadro 23-3

Diagnóstico:

La microscopía es muy sensible, al igual que el cultivo, a no ser que el paciente haya sido tratado con antibióticos

El cultivo requiere la utilización de medios enriquecidos con nutrientes (p. ej., agar sangre de carnero); el microorganismo es muy sensible a un gran número de antibióticos, por lo que el cultivo puede arrojar resultados negativos en los pacientes sometidos a un tratamiento parcial

Las cepas se identifican por la actividad catalasa (negativa), la sensibilidad a optoquina y la solubilidad en bilis

Tratamiento, prevención y control:

La penicilina es el fármaco de elección para las cepas sensibles, aunque las resistencias son cada vez más frecuentes

Las cefalosporinas, la eritromicina, el cloranfenicol o la vancomicina se utilizan en los pacientes alérgicos a la penicilina o para el tratamiento de las cepas a la penicilina resistentes

La inmunización con una vacuna conjugada de 7 serotipos se recomienda en todos los niños menores de 2 años de edad; se recomienda la administración de una vacuna polisacárida de 23 serotipos en los adultos con riesgo de adquirir la enfermedad

es variable. Las colonias de las cepas encapsuladas suelen ser grandes (1 a 3 mm de diámetro en agar sangre; más pequeñas en medios con chocolate o agar sangre calentado), redondas y mucoides; las colonias de las cepas no encapsuladas son más pequeñas y aplanadas. Todas las colonias experimentan un proceso de autólisis con el paso del tiempo, el cual consiste en la disolución de la porción central de la colonia que origina un aspecto de hoyuelo. Las colonias aparecen como a-hemolíticas en agar sangre cuando se incuban en una atmósfera aerobia, y pueden ser |3-hemolíticas cuando crecen en condiciones anaerobias. El aspecto ct-hemolítico deriva de la producción de neumolisina, una enzima que degrada la hemoglobina y genera un producto verde.

El microorganismo es exigente desde el punto de vista nutricionales, y tan sólo es capaz de crecer en medios enriquecidos complementados con productos sanguíneos. *S. pneumoniae* puede fermentar varios hidratos de carbono, siendo el ácido láctico el principal derivado metabólico. *S. pneumoniae* crece con dificultad en los medios con concentraciones elevadas de glucosa debido a que el ácido láctico alcanza rápidamente valores tóxicos en estas preparaciones. Como todos los estreptococos, *S. pneumoniae* carece de actividad catalasa. A no ser que se le proporcione una fuente exógena de catalasa (p. ej., de la sangre), la acumulación de peróxido de hidrógeno inhibe el crecimiento de *S. pneumoniae*, como se observa en el agar chocolate.

Las cepas virulentas de *S. pneumoniae* se encuentran recubiertas de una compleja capa de polisacáridos. Los polisacáridos capsulares se han utilizado para la clasificación serológica de las cepas y en la actualidad se han identificado más de 90 serotipos diferentes. Los polisacáridos capsulares purificados de los serotipos que se aislan con una mayor frecuencia se incluyen en la vacuna polivalente.

La capa de peptidoglucano de la pared celular del neumococo es la característica de un coco grampositivo. Las cadenas de oligopéptidos se encuentran unidas a las subunidades alternantes de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico, las cuales se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina. El otro componente fundamental de la pared celular es el ácido teicoico, el cual es rico en galactosamina, fosfato y colina. La colina es exclusiva de la pared de *S. pneumoniae*, y desempeña una importante función en la regulación de la hidrólisis de la pared celular. La colina debe estar presente para que se active la autolisina neumocócica, la **amidasa,** durante el proceso de división celular.

TABLA 23-6. Factores de virulencia de *Streptococcus pneumoniae*

Factor de virulencia	Efecto biológico
Colonización y migración	
Adhesinas proteicas de superficie	Se unen a las células epiteliales
Proteasa IgA secretora	Altera la eliminación mediada por IgA secretora
Neumolisina	Posiblemente destruye las células del epitelio ciliar
Destrucción tisular	
Ácido teicoico	Activan la vía alternativa del complemento
Fragmentos de peptidoglucanos	Activan la vía alternativa del complemento
Neumolisina	Activa la vía clásica del complemento
Peróxido de hidrógeno	Permite al oxígeno liberado producir daño
Fosforilcolina	Se une al factor de activación de las fosfodiesterasas, permitiendo que las bacterias entren en las células del anfitrión
Supervivencia frente a a fagocitosis	
Cápsula	Antifagocítica
Neumolisina	Suprime la actividad oxidativa fagocítica

En la pared celular del neumococo hay dos formas de **ácido teicoico,** una de las cuales se halla expuesta en la superficie celular y otra está unida de forma covalente a los lípidos de la membrana plásmica. El ácido teicoico expuesto está unido a la capa de peptidoglucano y se extiende a través de la cápsula que la rodea. Esta estructura específica de especie, llamada **polisacárido C,** no tiene relación alguna con los hidratos de carbono específicos de grupo que describió Lancefield en los estreptococos fj-hemolíticos. El polisacárido C precipita una fracción de las globulinas séricas **(protema C reactiva [PCR])** en presencia de calcio. La PCR está presente en bajas concentraciones en personas sanas, pero aparece a concentraciones elevadas en pacientes con enfermedades inflamatorias agudas. El ácido teicoico unido a los lípidos en la membrana citoplásmica bacteriana recibe el nombre de **antígeno F** debido a su capacidad de producir reacción cruzada con los antígenos de superficie de Forssman de las células de mamífero.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Aunque *S. pneumoniae* se ha estudiado a fondo, aún queda mucho por saber sobre la patogenia de la enfermedad neumocócica. Las manifestaciones de la enfermedad se deben fundamentalmente a la respuesta del organismo anfitrión frente a la infección en mayor medida que a la producción de factores tóxicos específicos del microorganismo. Sin embargo, resulta crucial comprender el modo de colonización de la bucofaringe por *S. pneumoniae,* su diseminación a tejidos normalmente estériles, la estimulación de una respuesta inflamatoria local y los mecanismos para evitar ser destruido por las células fagocíticas (tabla 23-6).

Colonización y migración

S. pneumoniae es un patógeno humano que coloniza la bucofaringe, y en situaciones específicas es capaz de diseminarse a los pulmones, los senos paranasales y el oído medio. También puede ser transportado a través de la sangre a regiones tan distales como el cerebro. La colonización inicial de la bucofaringe está mediada por la unión de las bacterias a las células epiteliales por medio de **adhesinas de superficie.** La migración posterior del microorganismo a las vías respiratorias inferiores se puede impedir cuando las bacterias están rodeadas de mucosidad y son eliminadas del aparato respiratorio mediante la acción de las células del epitelio ciliado. Las bacterias neutralizan este envoltorio a través de la producción de una **proteasa de IgA secretora (IgAs) y** una **neumolisina.** La IgA secretora atrapa a las bacterias en la mucina al unirse a ellas en el sitio de unión de antígenos y a la mucina en la región Fe. La proteasa bacteriana evita esta interacción. La **neumolisina,** una citotoxina semejante a la estreptolisina 0 de *S. pyogenes,* se une al colesterol de las membranas celulares del organismo anfitrión y crea poros. Esta actividad puede destruir tanto a las células del epitelio ciliado como a las células fagocíticas.

Destrucción tisular

Una característica de las infecciones neumocócicas es la movilización de las células inflamatorias hacia el foco de la infección. El proceso está mediado por el ácido teicoico neumocócico, fragmentos de peptidoglucano y neumolisina. El **ácido teicoico y** los **fragmentos de peptidoglucano** activan la ruta alternativa del complemento, produciendo C5a, el cual interviene en el proceso inflamatorio. Esta actividad se ve potenciada por la amidasa bacteriana, la cual favorece la liberación de los componentes de la pared celular. La **neumolisina** activa la ruta clásica del complemento, dando lugar a la producción de los componentes C3 a y C 5 a. Como consecuencia de lo anterior, los leucocitos activados fabrican citocinas como IL-1 o TNF-ct, lo que provoca la migración de las células inflamatorias a las zonas de infección, fiebre, daño tisular y otros signos característicos de la infección estreptocócica. La producción de **peróxido de hidrógeno** por *S. pneumoniae* puede ocasionar, igualmente, daño tisular causado por los intermediarios reactivos del oxígeno.

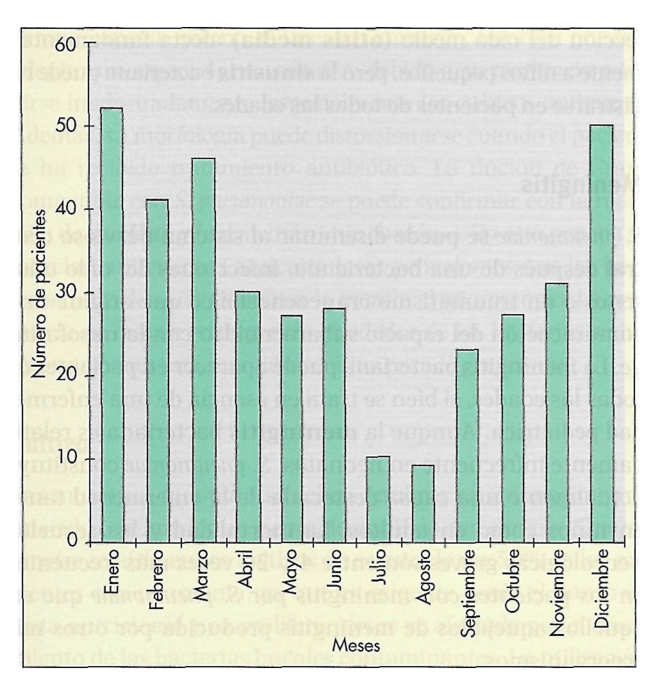


FIGURA 23-10. Incidencia estacional de la enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae.* La gráfica muestra la incidencia mensual de bacteriemia en el *Barnes Hospital* de St. Louis entre 1980 y 1995.

Por último, la **fosforilcolina** de la pared de la célula bacteriana se puede unir a los receptores del factor activador de plaquetas que se expresan en la superficie de las células endoteliales, los leucocitos, las plaquetas y algunas células de tejidos como los pulmones y las meninges. Mediante su unión a estos receptores, las bacterias logran entrar en las células, donde se encuentran protegidas de la opsonización y la fagocitosis, y desde ellas se diseminan a zonas restringidas, como la sangre y el sistema nervioso central. Esta actividad facilita la diseminación de la enfermedad.

Supervivencia fagocítica

S. pneumoniae sobrevive a la fagocitosis como consecuencia de la protección antifagocítica que le proporcionan su **cápsula** y la inhibición de la actividad oxidativa fagocítica de la célula mediada por neumolisina, la cual es necesaria para producir la destrucción intracelular. La virulencia de *S. pneumoniae* representa una consecuencia directa de la presencia de dicha cápsula. Las cepas encapsuladas (lisas) pueden producir enfermedad en el ser humano y en animales de experimentación, mientras que las cepas carentes de cápsula (rugosas) no son virulentas. Los anticuerpos dirigidos frente a los polisacáridos capsulares específicos de tipo confieren protección frente a la enfermedad provocada por cepas inmunológicamente relacionadas. Los polisacáridos capsulares son solubles y se conocen como **sustancias solubles específicas.** Los polisacáridos libres pueden proteger a los microorganismos viables de la fagocitosis al unirse con los anticuerpos opsonizantes.

EPIDEMIOLOGÍA

S. pneumoniae habita con frecuencia en la faringe y la nasofaringe de personas sanas. Se ha descrito una incidencia de portadores comprendida entre el 5% y el 75%, ya que la incidencia depende de forma significativa tanto de los métodos empleados para detectar el microorganismo como de la población estudiada. La colonización es más frecuente en niños que en adultos, y es habitual en adultos que conviven con niños. La colonización por *S. pneumoniae* tiene lugar inicialmente alrededor de los 6 meses de edad. Posteriormente, el niño es colonizado de manera transitoria por otros serotipos del microorganismo. La duración del estado de portador disminuye con cada serotipo sucesivo que coloniza, en parte debido al desarrollo de inmunidad específica de serotipo. Aunque los nuevos serotipos se adquieren a lo largo de todo el año, la incidencia de portadores y de enfermedad asociada es más elevada durante los meses fríos (figura 23-10). Las cepas neumocócicas capaces de producir enfermedad son las mismas que se asocian al estado de portador. Cuando tiene lugar, la infección se debe a la adquisición de un nuevo serotipo, y no a uno asociado con un prolongado estado de portador por parte del paciente.

La enfermedad neumocócica aparece cuando los microorganismos que colonizan la nasofarínge y la bucofaringe se diseminan hasta localizaciones alejadas, como los pulmones (neumonía), los senos paranasales (sinusitis), los oídos (otitis media) y las meninges (meningitis). La bacteriemia, con ulterior diseminación de la enfermedad a otras partes del organismo, puede asociarse a cualquiera de estos procesos infecciosos.

S. pneumoniae es causa frecuente de neumonía bacteriana (se estiman unos 500.000 casos anuales en EE.UU.), meningitis (6000 casos anuales), otitis media y sinusitis (más de 7 millones de casos anuales) y bacteriemia (55.000 casos anuales). La incidencia de la enfermedad es más alta en niños y ancianos, ya que ambas poblaciones presentan concentraciones bajas de anticuerpos protectores dirigidos frente a los polisacáridos capsulares neumocócicos.

La neumonía tiene lugar cuando los microorganismos endógenos bucales son aspirados hacia las vías respiratorias inferiores. Aunque las cepas se pueden propagar de una persona a otra en una población cerrada a través de gotitas respiratorias presentes en el aire, las epidemias son poco frecuentes. La enfermedad aparece cuando se eluden los mecanismos de defensa (reflejo de la epiglotis, inmovilización de las bacterias por las células productoras de mucosidad que tapizan el bronquio, eliminación de los microorganismos por las células del epitelio ciliado y el reflejo de la tos), permitiendo que los microorganismos colonizadores de la bucofaringe tengan acceso a los pulmones. La enfermedad neumocócica se asocia, a menudo, con antecedentes de una infección respiratoria de origen vírico, como la gripe o el sarampión, u otras entidades que interfieren con la eliminación de las bacterias, como son la enfermedad pulmonar crónica, el alcoholismo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Neumonía

La **neumonía** neumocócica se produce cuando las bacterias se multiplican en los alvéolos. Después de ser aspiradas, las bacterias proliferan con rapidez en el líquido rico en nutrientes de edema. Los hematíes, los cuales se extravasan de los capilares congestivos, se acumulan en los alvéolos, seguidos de los neutrófilos y, posteriormente, de los macrófagos alveolares. La curación tiene lugar cuando se desarrollan anticuerpos específicos frente a la cápsula, lo que facilita la fagocitosis del microorganismo y la destrucción microbiana.

El inicio de las manifestaciones clínicas de la neumonía neumocócica es brusco, y consiste en un cuadro de escalofríos intensos y fiebre mantenida de 39 °C a 41 °C. Con frecuencia el paciente presenta síntomas de infección respiratoria vírica entre 1 y 3 días antes del inicio de la entidad. La mayoría de los pacientes tiene tos productiva con esputo hemoptísico, y generalmente presenta dolor torácico (pleurítico). La enfermedad suele localizarse en los lóbulos pulmonares inferiores como consecuencia de su asociación a la aspiración (de ahí el nombre de **neumonía lobular).** Sin embargo, los niños y los ancianos pueden padecer una bronconeumonía más generalizada. Los pacientes generalmente se recuperan con rapidez tras la instauración de tratamiento antimicrobiano adecuado y logran la curación radiológica completa en un plazo de 2 a 3 semanas.

La tasa de mortalidad global es del 5%, aunque la probabilidad de fallecimiento se ve influida por el serotipo del microorganismo y por la edad y las enfermedades subyacentes del paciente. La tasa de mortalidad es considerablemente más elevada en pacientes con enfermedad producida por *S. pneumoniae* de tipo 3, así como en los ancianos o los aquejados de una bacteriemia documentada. Los pacientes con disfunción esplénica o esplenectomía pueden presentar, igualmente, enfermedad neumocócica grave debido a la disminución de la eliminación de las bacterias de la sangre y a la producción defectuosa de anticuerpos precoces. En este subgrupo la enfermedad se asocia a evolución fulminante y tasa de mortalidad elevada.

En los pacientes aquejados de neumonía neumocócica no se forman normalmente abscesos, excepto en los infectados por algunos serotipos específicos (p. ej., serotipo 3). Los derrames pleurales se observan en aproximadamente el 25% de los pacientes con neumonía neumocócica, y el empiema (derrame purulento) constituye una complicación infrecuente.

Sinusitis y otitis media

S. pneumoniae es causa frecuente de infecciones agudas de los senos paranasales y el oído. La enfermedad suele precederse de una infección vírica de las vías respiratorias inferiores, después de la cual los leucocitos polimorfonucleares (PMN) infiltran y obstruyen los senos y el conducto auditivo. La infección del oído medio **(otitis media)** afecta fundamentalmente a niños pequeños, pero la **sinusitis** bacteriana puede registrarse en pacientes de todas las edades.

Meningitis

S. pneumoniae se puede diseminar al sistema nervioso central después de una bacteriemia, infecciones del oído o los senos o un traumatismo craneoencefálico que origine una comunicación del espacio subaracnoideo con la nasofaringe. La meningitis bacteriana puede aparecer en pacientes de todas las edades, si bien se trata en esencia de una enfermedad pediátrica. Aunque la **meningitis** bacteriana es relativamente infrecuente en neonatos, *S. pneumoniae* constituye actualmente una causa destacada de la enfermedad tanto en niños como en adultos. La mortalidad y las secuelas neurológicas graves son entre 4 y 20 veces más frecuentes en los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* que en aquellos aquejados de meningitis producida por otros microorganismos.

Bacteriemia

La **bacteriemia** aparece en una proporción comprendida entre el 2 5 % y el 3 5 % de los suj etos con neumonía neumocócica, y en más del 80% de los pacientes con meningitis. Por el contrario, las bacterias no suelen estar presentes en la sangre de los pacientes con sinusitis u otitis media. La endocarditis puede aparecer en individuos con válvulas cardíacas normales o previamente dañadas. Es frecuente la destrucción del tejido valvular.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Detección de antígenos

El polisacárido C del neumococo se excreta en la orina y se puede detectar por medio de un inmunoanálisis comercializado. La orina debe concentrarse mediante ultrañltración con anterioridad a la realización de la prueba con el fin de optimizar su sensibilidad. Se ha referido una sensibilidad del 70% en pacientes aquejados de neumonía neumocócica; no obstante, la especificidad puede ser baja, en especial en la población pediátrica. Por este motivo no se recomienda la utilización de esta prueba en sujetos con neumonía. No se han determinado la sensibilidad ni la especificidad del análisis en pacientes con infecciones diseminadas, como la meningitis.

Microscopía

La tinción de Gram de las muestras de esputo constituye un método rápido de diagnosticar la enfermedad estreptocócica. Estos microorganismos aparecen de manera característica como diplococos grampositivos en forma de lanceta rodeados

de una cápsula que no se tiñe; sin embargo, también pueden adoptar un aspecto gramnegativo debido a su tendencia a teñirse inadecuadamente (especialmente los cultivos antiguos). Además, su morfología puede distorsionarse cuando el paciente ha recibido tratamiento antibiótico. La tinción de Gram compatible con *S. pneumoniae* se puede confirmar con la reacción de ***quellung*** (del alemán «hinchazón»). En esta prueba se mezclan anticuerpos anticapsulares polivalentes con las bacterias para después examinar la mezcla al microscopio. La presencia de mayor refringencia alrededor de las bacterias se interpreta como una reacción positiva para *S. pneumoniae.*

Cultivo

Las muestras de esputo se deben sembrar en un medio enriquecido con nutrientes y complementado con sangre. *S. pneumoniae* se aisla en los cultivos de esputo de un 50% de los pacientes con neumonía, ya que es exigente desde el punto de vista nutricional y su proliferación se ve afectada por el crecimiento de las bacterias bucales contaminantes. La utilización de un medio selectivo como el agar sangre con 5 ug/ml de gentamicina ha obtenido resultados relativamente satisfactorios en el aislamiento del microorganismo a partir de muestras de esputo, pero se necesita una cierta habilidad técnica para distinguir *S. pneumoniae* de otros estreptococos a-hemolíticos que acostumbran a estar presentes en la muestra.

La elaboración de un diagnóstico de certeza del microorganismo etiológico de la sinusitis o la otitis implica la obtención de un aspirado del seno o el oído medio. No se deben llevar a cabo cultivos de muestras obtenidas a partir de la nasofaringe o del oído externo. No es difícil aislar *S. pneumoniae* de las muestras de líquido cefalorraquídeo, a no ser que se haya iniciado tratamiento antibiótico con anterioridad a la recogida de la muestra. Los cultivos son negativos hasta en la mitad de los pacientes que han recibido una única dosis de antibióticos.

Identificación

Las cepas de *S. pneumoniae* se lisan con rapidez cuando se activan las autolisinas como consecuencia de su exposición a la bilis **(prueba de solubilidad de la bilis).** Por tanto, el microorganismo se puede identificar dejando caer una gota de bilis en una colonia aislada. Casi todas de las colonias de *S. pneumoniae* se disuelven en el plazo de unos minutos, mientras que otros estreptococos a-hemolíticos permanecen inalterados. *S. pneumoniae* se puede identificar también por su sensibilidad a la **optoquina** (etilhidrocupreína dihidrocloruro). El microorganismo se siembra en una placa de agar sangre y se coloca un disco saturado con optoquina en el centro del inoculo. Después de incubar las placas durante una noche, alrededor del disco se observa una zona de inhibición del crecimiento bacteriano. Se pueden llevar a cabo pruebas diagnósticas bioquímicas, serológicas y moleculares adicionales con el fin de lograr la identificación definitiva.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Antes de la introducción del tratamiento antibiótico, el tratamiento específico de la infección por *S. pneumoniae* se realizaba mediante una inyección pasiva de anticuerpos capsulares específicos de tipo. Estos anticuerpos opsonizantes potenciaban la fagocitosis mediada por los PMN y la capacidad bactericida. Sin embargo, la inmunoterapia se abandonó en cuanto se dispuso del tratamiento antimicrobiano.

La penicilina se convirtió rápidamente en el tratamiento de elección de la enfermedad neumocócica. Las cefalosporinas, la eritromicina y el cloranfenicol (para la meningitis) son fármacos alternativos eficaces en los individuos alérgicos a penicilina. Se ha demostrado fehacientemente la resistencia a la tetraciclina. En el año 19 *77* se describieron en Sudafrica algunas cepas de *S. pneumoniae* resistentes a varios antibióticos entre los que figuraba la penicilina. Hasta 1990 fueron relativamente poco frecuentes los valores altos de resistencia a la penicilina (CM1 de al menos 2 ug/ml), y tan sólo el 5% de todas las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en EE.UU. se consideraban moderadamente resistentes (CMI de 0,1 a 1 ug/ml). Sin embargo, esta situación se ha modificado de forma drástica. La resistencia a la penicilina se observa ahora en hasta el 30% de las cepas aisladas en EE.UU., y en una proporción aún mayor de las aisladas en otros países. El aumento de la resistencia a la penicilina se asocia a la menor afinidad de los antibióticos por las proteínas de unión a la penicilina incluidas en la pared de la célula bacteriana. Los pacientes infectados por bacterias resistentes presentan mayor riesgo de pronóstico desfavorable.

La investigación dedicada a prevenir o controlar la enfermedad se ha centrado en el desarrollo de vacunas anticapsulares eficaces. Anteriormente se recomendaba la administración de una vacuna polisacarídica antineumocócica de 23 serotipos (formada por 23 polisacáridos capsulares diferentes) en niños mayores de 2 años de edad y en adultos. En febrero del año 2000 se autorizó la utilización de una vacuna conjugada de 7 serotipos en niños menores de 2 años. Los polisacáridos son antígenos independientes de los linfocitos T y estimulan a los linfocitos B maduros, pero no a los linfocitos T. Los niños de corta edad muestran escasa respuesta a los antígenos independientes de los linfocitos T, por lo que las vacunas polisacarídicas carecen de eficacia en esta población. Por el contrario, la conjugación de los polisacáridos con proteínas estimula la respuesta mediada por los linfocitos T cooperadores, la cual provoca una potente respuesta primaria en estos niños y una eficaz respuesta de memoria al ser vacunados de nuevo. Este abordaje basado en el uso de vacunas conjugadas se ha aplicado también a otros patógenos neonatales, como *Haemophilus influenzae.* La vacunación con la vacuna antineumocócica de 7 serotipos se recomienda actualmente en niños menores de 2 años, mientras que la vacuna de 2 3 serotipos está indicada en adultos con mayor riesgo de adquirir la enfermedad por *S. pneumoniae.* Alrededor del 94% de todas las cepas aisladas de

los pacientes infectados están incluidas en la vacuna o están relacionadas serológicamente con los serotipos de la vacuna de 23 seroüpos. Los estudios longitudinales han puesto de manifiesto que los serotipos de *S. pneumoniae* asociados a la enfermedad no dependen del uso de la vacuna. La vacuna es inmunogénica en adultos sanos, y la inmunidad por ella conferida se prolonga durante toda la vida. Sin embargo, la vacuna de 23 serotipos no es tan eficaz en algunos pacientes con riesgo elevado de enfermedad neumocócica, como los siguientes: 1) pacientes con asplenia, anemia drepanocítica, neoplasias hematológicas e infección por VIH; 2) pacientes sometidos a trasplante renal, y 3) ancianos.

Bibliografía

Barry AL: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America, *Am J Med* 107:28S-33S, 1999.

Bisno AL, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues.N Engl/Med 334:240-245, 1996.

Cunningham M: Pathogenesis of group A streptococcal infections, *ClinMicwbiolRev* 13:470-511, 2000.

Fiore AE et al: Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance, *Clin Infecí Dis 30:71-77, 2000.*

Hava D, LeMieux J, Camilli A: From nose to lung: The regulation behind *Streptococcus pneumoniae* virulence factors (review), *MolMicrobiol* 50:1103-1110, 2003.

Holm SE: Invasive group A *Streptococcus* infections, *NEngl]Med* 335:590-591, 1996 (editorial).

Jackson LA et al: Risk factors for group B streptococcal disease in adults, *Ann Intern Med* 123:415-420, 1995.

Johnson D et al: A comparison of group A streptococci from invasive and uncomplicated infections: Are virulent clones responsible for serious streptococcal infections? / *Infect Dis* 185:1586-1595,2002.

Kaul R et al: Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases, *AmJMed* 103:18-24, 1997.

Metlay J et al: Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia, *Clin Infecí Bis* 30:520-528, 2000.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 62 años con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) acude al servicio de urgencias por presentar fiebre de 40 °C, escalofríos, náuseas, vómitos e hipotensión. El paciente tenía también expectoración amarillenta que había ido aumentando a lo largo de los 3 últimos días. La frecuencia respiratoria era de 18 rpm, y la presión sanguínea de 94/52 mm Hg. La radiografía de tórax mostraba un extenso infiltrado inflamatorio en la parte inferior del pulmón izquierdo que abarcaba el lóbulo inferior y la língula. En varios hemocultivos y cultivos de esputo se observó el desarrollo de S. pneumoniae. *La cepa era sensible a cefazolina, vancomicina y eritromicina, pero resistente a penicilina.*

1. ¿Qué condiciones predisponentes hacen a este paciente más susceptible a la neumonía y a la bacteriemia producidas por *S. pneumoniae*[7]. ¿Qué otros grupos de pacientes son vulnerables a estas infecciones? ¿Qué otras infecciones causa este microorganismo y qué grupos de población son más susceptibles?
2. ¿Cuál es el mecanismo responsable con mayor probabilidad de la resistencia a la penicilina?
3. ¿Qué infecciones producen *S. pyogenes, S. agalactiae, S. anginosas, S. dysgalactiae* y los estreptococos del grupo viridans?
4. ¿Cuáles son los principales factores de virulencia de 5. *pneumoniae, S. pyogenes* y *S. agalactiae*[1].
5. 5. *pyogenes* puede producir el síndrome del *shock* tóxico estreptocócico. ¿Cómo se distingue esta enfermedad de la producida por los estafilococos?
6. ¿Qué dos enfermedades no supurativas se pueden desarrollar después de una enfermedad localizada por 5. *pyogenes?*

Schrag S, Schuchat A: Easing the burden: Characterizing the disease burden of neonatal group B streptococcal disease to motívate prevention, *Clin Infecí Bis* 38:1209-1211, 2004.

Schuchat A: Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: Shifting paradigms, *Clin Microbiol Rev* 11:497-513,1998.

Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome: Spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment, *Emerg-inglnfectBis* 1:69-78, 1995.

Tuomanen El, Austriah R, Masure HR: Pathogenesis of pneumococcal infection, *NEngl]Med* 332:1280-1284,1995.

APÍTU LO 24

Enterococcus y otros cocos grampositivos

El número de géneros de cocos grampositivos catalasa-negativos reconocidos como patógenos del ser humano continúa aumentando, aunque los géneros *Streptococcus* (véase capítulo 23) y *Enterococcus* son los aislados más a menudo y con mayor frecuencia están implicados en la enfermedad humana (tablas 24-1 y 24-2). Los otros géneros son relativamente infrecuentes y tan sólo se describen brevemente en este capítulo.

Enterococcus

Los enterococos («cocos entéricos») se clasificaron previamente como estreptococos del grupo D debido a que poseen el antígeno de la pared celular del grupo D, un ácido teicoico con glicerol que se asocia a la membrana citoplásmica (cuadro 24-1). A pesar de este dato, se observó que estos microorganismos diferían de los restantes estreptococos del grupo D (conocidos como *estreptococos del grupo D no enterocócícos* [p. ej., *Streptococcus bovis]).* Los grupos enterocócícos y no enterocócícos se diferenciaron inicialmente por sus propiedades fisiológicas y a través del análisis de ácidos nucleicos. En el año 1984, los enterococos se clasificaron en el nuevo género *Enterococcus*, el cual consta actualmente de 29 especies. Las especies que se aislan con una mayor frecuencia y que son clínicamente las más importantes son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium. Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus* también constituyen frecuentes colonizadores del aparato digestivo del ser humano y revisten importancia debido a su posible confusión con *E, faecium* resistente a vancomicina, aunque rara vez se asocian a enfermedad en el ser humano.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA (cuadro 24-2)

Los enterococos son cocos grampositivos que típicamente se disponen en parejas o en cadenas cortas (figura 24-1). A menudo, la morfología microscópica de estos microorganismos no se puede distinguir de la de *Streptococcus pneumoniae*. Los cocos son anaerobios facultativos y su temperatura óptima de crecimiento es de 35 °C, aunque la mayor parte de las cepas pueden crecer en un intervalo de temperatura comprendido entre 10 °C y 45 °C. Los enterococos son exigentes desde el punto de vista nutricional, ya que requieren vitaminas B, bases de ácidos nucleicos y una fuente de carbono como la glucosa. El agar enriquecido con sangre de carnero es adecuado para el desarrollo de estas bacterias, y se pueden observar colonias blanquecinas de gran tamaño tras un período de incubación de 24 horas; las colonias pueden tener un aspecto no hemolítico, ct-hemolítico o, rara vez, (3-hemolítico. Los enterococos toleran la exposición a condiciones ambientales adversas (como la presencia de NaCl al 6,5% y sales biliares al 40%). Estas propiedades básicas se pueden usar para distinguir los enterococos de otros cocos grampositivos catalasa-negativos. La diferenciación de las distintas especies enterocócicas exige la utilización de diversas pruebas fenotípicas seleccionadas (p. ej., reacciones de fermentación, motilidad, producción de pigmento).

PATOGENIA E INMUNIDAD

Los enterococos son microorganismos comensales que no fabrican ninguna toxina potente ni otro factor de virulencia definido (tabla 24-3). En consecuencia, por lo general se considera que estas bacterias poseen una limitada capacidad patógena, aunque las enfermedades potencialmente mortales, en especial en sujetos hospitalizados, se han convertido en un grave problema.

Estas bacterias presentan adhesinas de superficie que facilitan su unión a las células que tapizan los tejidos intestinales y vaginales del organismo anfitrión humano, y secretan enzimas extracelulares con actividad hemolítica (citolisinas) y proteolítica (p. ej., gelatinasa, serina proteasa). Normalmente, las bacterias no son capaces de evitar su fagocitosis y destrucción por parte de las células fagocíticas. Los enterococos

TABLA 24-1. Colonización y enfermedades humanas producidas por cocos grampositivos, catalasa-negativos

Género	Colonización humana	Enfermedad humana
Enterococcus	Frecuente	Frecuente
Streptococcus	Frecuente	Frecuente
Abiotrophia	Frecuente	Infrecuente
Granulicatelta	Frecuente	Infrecuente
Gemella	Frecuente	Rara
Lactococcus	Infrecuente	Infrecuente
Leuconostoc	Infrecuente	Infrecuente
Aerococcus	Infrecuente	Rara
Hetcococcus	Infrecuente	Rara
Pediococcus	Infrecuente	Rara
*Atloiococcus**	Rara	Rara
Facklamia	Rara	Rara
Globicatella	Rara	Rara
Ignavigranum	Rara	Rara
Vagococcus	Rara	Rara

* Puede ser catalasa-positivo.

•nterococos importantes

Microorganismo	Origen histórico
Enterococcus	*enteran,* intestino; *coccus,* baya (coco intestinal)
E. faecalis	*faecalis,* relativo a las heces
E. faecium	*faecium,* de las heces
E. gaüinarum	*gallinarum,* de las gallinas (la fuente original correspondió al intestino de aves de corral)
E. casseliflavus	*casseli,* de Kassel; *flavus,* amarillo (amarillo de Kassel)

jA,

FIGURA 24-1. Tinción de Gram en la que se observa *Enterococcus faecalis.*

TABLA 24-2. Cocos grampositivos, catalasa-negativos y sus enfermedades

Microorganismo	Enfermedades
Abiotrophia	Bacteriemia, endocarditis, infecciones oculares, infecciones orales
Aerococcus	Bacteriemia, endocarditis, infecciones del aparato urinario
Atloiococcus	Infecciones crónicas del oído medio
Enterococcus	Bacteriemia, endocarditis, infecciones del aparato urinario, infecciones de heridas
Facklamia	Bacteriemia, infecciones genitourinarias, infecciones de heridas
Gemella	Bacteriemia, endocarditis, meningitis, infecciones de heridas, osteomielitis, empiema, absceso pulmonar
Globicatella	Bacteriemia, infecciones del aparato urinario, meningitis
Granulicatella	Bacteriemia, endocarditis, infecciones orales
Helcococcus	Infecciones cutáneas, absceso mamario
Ignavigranum	Infecciones de heridas, absceso de oído
Lactococcus	Bacteriemia, endocarditis, infecciones del aparato urinario, infecciones oculares, osteomielitis
Leuconostoc	Bacteriemia, infecciones de heridas, infecciones del sistema nervioso central, peritonitis
Pediococcus	Infecciones oportunistas
Streptococcus	Véase capítulo 23
Vagococcus	Bacteriemia, peritonitis, infecciones de heridas

pueden producir también bactericinas que inhiben a otras bacterias competidoras. Quizá tenga una mayor trascendencia la resistencia inherente de los enterococos a muchos de los antibióticos que se usan con una frecuencia mayor (p. ej., oxacilina, cefalosporinas), o bien hayan adquirido genes de resistencia (p. ej., a aminoglucósidos, a vancomicina). Por tanto, los enterococos que forman parte de la microflora normal de sujetos tratados con antibióticos de amplio espectro (y que generalmente presentan enfermedades graves) son capaces de proliferar y originar enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Como su nombre indica, los enterococos son bacterias entéricas que se aislan normalmente a partir de las heces del ser humano y diversos animales. Muchos de los microorganismos pertenecientes a la especie E. *faecalis* se encuentran en el intestino grueso (p. ej., 10^7 microorganismos por gramo de heces), y en el aparato genitourinario. La distribución de

CUADRO 24-2. Resumen de *Enterococcus*

Fisiología y estructura:
Cocos grampositivos que se disponen en parejas y en cadenas cortas (similares a las de *Streptococcus pneumoniaé)*
Anaerobio facultativo
Pared celular con antígeno específico de grupo (ácido teicoico con glicerol del grupo D)

Factores de virulencia:
Véase tabla 24-3

Epidemiología:
Coloniza el aparato digestivo de los humanos y los animales
La estructura de la pared celular es la típica de las bacterias grampositivas, por lo que es capaz de sobrevivir en el medio ambiente durante largos períodosde tiempo
La mayoría de las infecciones provienen de la microflora bacteriana del paciente; algunas se deben a la transmisión horizontal de paciente a paciente
Los pacientes de mayor riesgo son los que permanecen hospitalizados durante períodos de tiempo prolongados y reciben antibióticos de amplio espectro (fundamentalmente cefalosporinas, a las que los enterococos son resistentes de forma natural)

Enfermedades:
Infecciones del aparato urinario
Infecciones de heridas (especialmente intraabdominales y generalmente polimicrobianas)
Bacteriemia y endocarditis

Diagnóstico:
Crece fácilmente en medios comunes no selectivos. Se diferencia de los microorganismos parecidos mediante pruebas sencillas (catalasa-negativos, PYR-positivos, resistentes a bilis y optoquina)

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento de las infecciones graves necesita la combinación de un aminoglucósido con un antibiótico que inhiba la síntesis de la pared celular (penicilina, ampicilina o vancomicina)
Los nuevos agentes incluyen linezolida, quinupristina/dalfopristina y fluoroquinolonas seleccionadas
La resistencia a antibióticos es cada vez más frecuente, y las infecciones con muchos microorganismos (especialmente f. *faecium)* no son tratables con antibióticos
La prevención y el control de las infecciones requiere una restricción cuidadosa del uso de antibióticos y la realización de prácticas apropiadas para el control de la infección

TABLA 24-3. Factores de virulencia enterocócicos

Factor de virulencia	Efecto biológico
Adhesinas de superficie	
Sustancia de agregación	Proteína de aspecto velloso de la membrana citoplásmica que facilita el intercambio de plásmidos y la unión a las células epiteliales
Proteína enterocócica de superficie	Adhesina de unión a colágeno presente en £ *faecalis*
Adhesinas hidrocarbonadas	Presentes en bacterias individuales con muchos tipos de estas adhesinas; median en la unión con las células del huésped
Factores secretados	
Citolisina	Bacteriocina proteica que inhibe el crecimiento de las bacterias grampositivas (favorece la colonización); produce daño tisular local
Feromona	Quimioatrayente para los neutrófilos que puede regular la reacción inflamatoria
Gelatinasa	Hidroliza gelatina, colágeno, hemoglobina y otros péptidos pequeños
Resistencia a antibióticos	
Numerosos plásmidos y genes cromosómicos	Resistente a aminoglucósidos, (3-lactámicos y vancomicina

E. *faecium* es semejante a la de E. *faecalis,* pero los microorganismos se aislan con una frecuencia menor.

Se desconoce cuál es la prevalencia de muchas otras especies enterocócicas, aunque se cree que colonizan el intestino en un número bajo. Dos especies que se recuperan a menudo del intestino humano son E. *gallinarum* y E. *casseliflavus.* Estas especies «no patógenas» destacan por su resistencia inherente a vancomicina y su posible confusión con otras especies más relevantes, E. *faecalis* y E. *faecium.* Los enterococos no se aislan normalmente del aparato respiratorio ni la piel. La mayor parte de las infecciones causadas por enterococos en el ser humano se originan en la microflora intestinal del sujeto, aunque los microorganismos también se pueden transferir de un individuo a otro o bien adquirirse por el consumo de agua o alimentos contaminados.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

A pesar de la escasez de factores de virulencia, se ha reconocido la capacidad de los enterococos de producir infecciones potencialmente mortales (cuadro 24-3). De hecho, han constituido uno de los patógenos nosocomiales más temidos en la

CUADRO 24-3. Enfermedades enterocócicas: resúmenes clínicos

Infección del aparato urinario: la disuria y la piuría son más frecuentes en pacientes hospitalizados con una sonda urinaria permanente y sometidos a tratamiento antibiótico con cefalosporinas de amplio espectro
Peritonitis: inflamación y dolor con la palpación del intestino tras un traumatismo o intervención quirúrgica abdominal; los pacientes debutan de forma aguda, en estado febril y con hemocultivos positivos
Endocarditis: infección del endotelio o las válvulas cardíacas; asociada a bacteriemía persistente; puede manifestarse de forma aguda o crónica

década de los años noventa del siglo pasado, ya que muchas de las cepas son resistentes a todos los antibióticos convencionales. Los enterococos representan una de las causas principales de infecciones nosocomiales (adquiridas en el hospital) y llegan a producir el 10% de las mismas. El aparato genitourinario, el peritoneo y el tejido cardíaco son las localizaciones que se ven afectadas con mayor frecuencia. Las infecciones enterocócicas son especialmente frecuentes en los pacientes que han permanecido hospitalizados durante períodos prolongados y han recibido antibióticos de amplio espectro. Una complicación especialmente grave de la bacteriemía enterocócica es la endocarditis, una enfermedad relacionada con una tasa de mortalidad muy alta. Aunque los enterococos se asocian con frecuencia a la formación de abscesos mtraabdominales (debido a que colonizan el intestino) y la infección de heridas, se ha definido en menor medida la importancia de estas cepas debido a que suponen generalmente infecciones polimicrobianas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Los enterococos crecen con facilidad en medios no selectivos como el agar sangre y el agar chocolate. A pesar de que pueden remedar a *S. pneumoniae* en las muestras teñidas con la tinción de Gram, estos microorganismos se pueden diferenciar fácilmente mediante reacciones bioquímicas sencillas (p. ej., los enterococos son resistentes a la optoquina, no se disuelven cuando se exponen a la bilis y producen L-pirrolidonil arilamidasa (la prueba PYR se efectúa habitualmente como una prueba «de 5 minutos»). Son necesarias pruebas fenotípicas (p. ej., la producción de pigmento, la motilidad), bioquímicas y de secuenciación de ácidos nucleicos para distinguir entre E. *faecalis, E. faecium* y otras especies de *Entorococcus,* pero esta cuestión queda fuera del alcance de este texto.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones enterocócicas es complicado, ya que la mayor parte de los antibióticos no son bactericidas a las concentraciones relevantes en la clínica. El tratamiento ha consistido tradicionalmente en la combinación sinérgica de un aminoglucósido y un antibiótico capaz de inhibir la síntesis de pared celular (p. ej., ampicilina, vancomicina). Sin embargo, la resistencia a los aminoglucósidos, ampicilina, penicilina y vancomicina se ha convertido en un problema grave. Típicamente, una proporción por encima del 25% de los enterococos es resistente a los aminoglucósidos; más del 50% de algunas especies es resistente a ampicilina (p. ej., E. *faecium),* y muchos centros han descrito resistencia a vancomicina en más del 20% de los enterococos (especialmente E. *faecium).* La resistencia de estas cepas a los aminoglucósidos y a vancomicina resulta especialmente preocupante debido a que está codificada en plásmidos y se puede transferir a otras bacterias.

Se han desarrollado nuevos antibióticos específicamente para el tratamiento de infecciones por enterococos resistentes a ampicilina y vancomicina, entre los que se encuentran linezolida, quinupristina/dalfopristina y algunas quinolonas. Aunque estos antibióticos son activos en la actualidad frente a un gran número de cepas resistentes, no se ha determinado aún la eficacia a largo plazo de estos fármacos.

Resulta complicado prevenir y controlar las infecciones enterocócicas. El uso razonable del tratamiento antibiótico y la instauración de medidas apropiadas para el control de la infección (p. ej., aislamiento de los pacientes infectados, uso de batas y de guantes por parte de cualquier profesional que entre en contacto con el paciente) pueden reducir el riesgo de colonización por estas bacterias, pero es poco probable la eliminación completa de las infecciones.

Otros cocos grampositivos catalasa-negativos

Otros cocos o cocobacilos grampositivos catalasa-negativos que se asocian a enfermedad en el ser humano son *Abiotwphia, Granulicatella, Leuconostoc, Lactococcus, Pediococcus, Aerococ* y otros géneros aislados con menor frecuencia. Son patógenos oportunistas relativamente avirulentos.

Los microorganismos pertenecientes a los géneros *Abiotwphia* y *Granulicatella,* conocidos con anterioridad como estreptococos nutricionalmente deficientes, son problemáticos debido a que en un principio logran proliferar en los caldos de cultivo con sangre o los cultivos mixtos, pero no crecen posteriormente cuando son subcultivados en agar sangre de carnero, a no ser que el medio contenga pirodoxal (vitamina B<¡).

Leuconostoc y *Pediococcus* pueden remedar a los estreptococos, pero son resistentes a vancomicina, una característica que no se ha visto en los estreptococos.

Lactococcus se puede identificar incorrectamente como *Enterococcus,* y *Aerococcus* («coco del aire») es un microorganismo que se transmite por el aire y puede contaminar la piel del paciente o la muestra mientras está siendo recogida o procesada en el laboratorio. Resulta difícil identificar a la mayor parte de estos microorganismos con precisión, por lo que es conveniente conocer su existencia y sus características clínicas.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 72 años ingresó en el hospital con fiebre de hasta 40 °C, miatgias y sintomatología respiratoria. El diagnóstico clínico de gripe se confirmó con el aislamiento en el laboratorio del virus de la gripe en las secreciones respiratorias. La hospitalización de este paciente se complicó como consecuencia del desarrollo de una neumonía por Staphylococcus aureus *resistente a oxacilina, la cual fue tratada durante 2 semanas con vancomicina. El empeoramiento de la función respiratoria hizo necesario el uso de ventilación asistida, lo que dio lugar a una sobreinfección por* Klebsiella pneumoniae. *Se añadió ceftacidima (una cefalosporina) ygentamicina al tratamiento del paciente. Tras 4 semanas de hospitalización, el paciente desarrolló septicemia. En tres hemocultivos se aisló* E. faecium *resistente a vancomicina, gentamicina y ampicilina.*

1. ¿Qué condiciones predisponentes hicieron a este paciente más susceptible a la infección por *E. faecium?*
2. ¿Cuál es el origen más probable de este microorganismo?
3. ¿Qué factores intervienen en la virulencia de los enterococos?

Bibliografía

Edmond MB et al: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Riskfactorsfor infection, *ClinInfect Dis* 20:1126-1133,1995.

Elsner HA et al: Virulence factors of *Enterococcus faecalís* and *Enterococcus faecium* blood culture isolates, *EurJ Clin Infect Dis* 19:39-42,2000.

Facklam R, Elliott JA: Identification, classiflcation, and clinical relevance of catalase-negative, gram-positive cocci, excluding the streptococci and enterococci, *Clin Microbiol Rev* 8:479-495,1995.

Garbutt JM et al: Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia, *Clin InfecDis* 30:466-472, 2000.

Gilmore MS et al: *Enterococci: Pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance,* Washington, 2002, American Society for Microbiology Press.

Handwerger S et al: Infection due to *Leuconostoc* species: Six cases *and review, Rev Infect Dis 12:602-610,* 1990.

Leclercq R, Courvalin P: Resistance to glycopeptides in enterococci, *Clin Infect Dis* 24:545-556,1997.

Moellering RC: Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen, *ClinlnfectDis* 14:1173-1178,1992.

Murray BE: Vancomycin-resistant enterococci, *Am] Med* 101:284-293,1997.

Patterson JE, Zervos MJ: Higñ-level gentaniicin resistance in *Enterococcus:* Microbiology, genetic basis, and epidemiology *Rev Infect Dis* 12:644-652, 1990.

Shay DK et al: Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections, / *Infect Dis* 172:993-1000,1995.

Shepard BD, Gilmore, MS: Differential expression of virulence-related genes in Enterococcus faecalis in response to biological cues in serum and uriñe, *Infect Immun* 70:4344-4352, 2002.

CAPÍTULO 25

Bacillus

La familia Bacillaceae se compone de un grupo diverso de bacterias que comprende aerobios obligados y anaerobios estrictos, cocos y bacilos, y microorganismos grampositivos y gramnegativos. Los miembros de esta familia comparten la capacidad de formar esporas (figura 25-1). Los dos géneros más señalados desde el punto de vista clínico son *Bacillus* (formadores de esporas aerobios y anaerobios facultativos; cuadro 25-1) y *Clostridium* (formadores de esporas anaerobios estrictos; véase capítulo 40). En los últimos años, *Bacillus* se ha subdividido en nueve nuevos géneros según los estudios de secuenciación del ácido ribonucleico ribosomal 16S (ARNr) y se espera efectuar una reorganización taxonómica similar con *Clostridium.* Casi todas las especies aerobias de importancia médica se han mantenido dentro del género *Bacillus.*

A pesar de la subdivisión de *Bacillus,* más de 70 especies permanecen dentro del género. Afortunadamente, el número de especies de interés médico es relativamente bajo (tabla 25-1). *Bacillus anthracis,* el microorganismo que produce el carbunco, constituye el miembro más importante de este género. Esta especie se considera uno de los agentes más temidos de la guerra biológica y el posible peligro asociado a este microorganismo se ha destacado desde la liberación intencionada de esporas de B. *anthracis* en el sistema postal estadounidense en el año 2001.

Bacillus anthracis (cuadro 25-2)

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

B. *anthracis* es un microorganismo grande (1 x 3 a 8 um) que se dispone de forma aislada o en parejas de bacilos en las muestras clínicas, o bien como cadenas largas en forma de serpentina (figura 25-2). Aunque las esporas se observan con facilidad en los cultivos de 2 o 3 días, no se pueden apreciar en las muestras clínicas.

Las cepas virulentas de B. *anthracis* portan genes que codifican tres componentes proteicos tóxicos en un plásmido de gran tamaño, pXOl. Cada una de estas proteínas, **antígeno protector (PA), factor del edema (EF) y factor letal** (LF) no son tóxicas de por sí, pero dan lugar a unas potentes toxinas cuando se combinan: la combinación del antígeno protector y el factor del edema origna la **toxina del edema (TxEd),** mientras que la unión del antígeno protector con el factor letal conforma la **toxina letal (TxLe).** El PA es una proteína de 83 kDa que se une a receptores presentes en las superficies celulares del organismo anfitrión. Se han identificado dos receptores; marcador endotelial tumoral 8 (TEM8, también conocido como receptor de la toxina del carbunco, o ATR) y proteína de morfogenia capilar 2 (CMG2). Evidentemente, la función de estos receptores proteicos no es la unión a la toxina de carbunco, pero aún no se ha definido su función normal. Estos receptores están presentes en un gran número de células y tejidos (p. ej. cerebro, corazón, intestino, pulmón, músculo esquelético, páncreas, macrófagos); en consecuencia, la toxina del carbunco puede dañar a numerosos tejidos. Tras la unión del PA a su receptor, las furina proteasas del anfitrión degradan este antígeno y liberan un pequeño fragmento, pero mantienen el fragmento de 63 kDa (PA_{63}) en la superficie celular. Los fragmentos PA_{63} se asocian a la superficie celular y forman un complejo en forma de anillo compuesto por siete fragmentos (precursor de poro o «preporo»). Este complejo heptamérico es capaz de unirse a tres moléculas de LF y/o EF. Ambos factores reconocen el mismo sitio de unión de PA_{63}, de modo que el mecanismo de unión es competitivo. La formación del complejo estimula la endocitosis y el movimiento hacia un compartimento acídico. En este entorno, el complejo heptamérico crea un poro transmembrana y libera LF y EF al citoplasma celular. LF es una metaloproteasa de cinc de 90 kDa capaz de escindir la cinasa de proteínas activadas por mitógenos (MAP) y provocar la muerte celular mediante un mecanismo que aún no se cono-

FIGURA 25-1. *Bacillus cereus.* Las esporas retienen el colorante malaquita verde en esta tinción especial para esporas.



FIGURA 25-2. *Bacillus anthracis* en la sangre de un paciente aquejado de carbunco por inhalación.

TABLA 25-1. Especies de *Bacillus* y sus enfermedades

Microorganismo	Enfermedades
*B. anthracis**	Carbunco (cutáneo, digestivo, por inhalación)
*B. cereus**	Gastroenteritis (emética, diarreica), infecciones oculares, septicemia relacionada con el catéter, infecciones oportunistas
*B. mycoides**	Gastroenteritis, infecciones oportunistas
*B. thuringiensis**	Gastroenteritis, infecciones oportunistas
Otras especies de *Bacillus*	Infecciones oportunistas

*Miembros del grupo *B. cereus.*

CUADRO 25-1. Especies notables de *Bacillus*

Microorganismo	Origen histórico
Bacillus	*bacillum,* pequeño rodillo
B. anthracis	*anthrax,* carbón, un carbúnculo (en referencia a la herida necrótica negra asociada al carbunco cutáneo)
B. cereus	*cereus,* de cera, de color de cera (en referencia a las colonias con una superficie mate o de cristal helado)
B. mycoides	*myces,* hongo; *eidus,* forma (colonias en forma de rizoide o de hongo; perteneciente al grupo de *B. cereus)*
B. sterothermophilus	*stear,* grasa; *thermos,* calor; *philus,* amante (amante del calor y la grasa; microorganismo empleado para comprobar la eficacia de los autoclaves)
B. subtilis	*subtilis,* delgado (rodillo delgado; cepa aislada con frecuencia del entorno)
B. thuringiensis	*thuringiensis,* natural deTuringia (aislado inicialmetne de la provincia alemana de Turingia; incluido en el grupo de *B. cereus)*

ce adecuadamente. EF es una adenil ciclasa de 89 kDa que incrementa las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y origina un edema. EF se relaciona con las adenil ciclasas producidas por *Bordetella pertussis* y *Pseudomonas aeruginosa.*

Un segundo e importante factor de virulencia de *B. anthracis es* una prominente **cápsula** polipeptídica (formada por ácido poli-D-glutámico). La cápsula se observa en muestras clínicas, no se produce *in vitro* a no ser que se utilicen unas condiciones especiales de cultivo. Tres genes *(capA, capB* y *capC)* intervienen en la síntesis de esta cápsula y se encuentran en un segundo plásmido (pX02). Tan sólo se ha identificado un tipo de cápsula, supuestamente debido a que se compone exclusivamente de ácido glutámico.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Los principales factores responsables de la virulencia de *B. anthracis* son la cápsula, la toxina de edema y la toxina letal. La cápsula inhibe la fagocitosis de las células en fase de replicación. La actividad adenil ciclasa de la toxina de edema origina la acumulación de líquidos característica del carbunco. La actividad de la metaloproteasa de cinc de la toxina letal estimula la liberación de factor de necrosis tumoral-cc e interleucina 1(3, así como otras citocinas proinflamatorias, por parte de los macrófagos. Esta toxina interviene, igualmente, en la lisis de macrófagos en ciertos cultivos celulares. PA es la proteína dotada de una mayor inmunogenicidad (de donde proviene su nombre) de las principales proteínas de *B. anthracis.* Tanto LF como EF inhiben el sistema inmunitario del organismo anfitrión.

CUADRO 25-2. Resumen de *Bacillus anthracis*

Fisiología y estructura:
Bacilos grampositivos esporuiados
Anaerobio facultativo
Crecimiento no exigente de colonias no hemolíticas que están firmemente adheridas a la superficie del agar
Cápsula polipeptídica formada por ácido poli-D-gtutámico; se observa en las muestras clínicas

Virulencia:
La cápsula está presente en las cepas virulentas
Las cepas virulentas también producen tres toxinas que se combinan para formar la toxina de edema (combinación del antígeno protector y del factor del edema) y la toxina letal (antígeno protector con factor letal)
Las esporas pueden sobrevivir en la tierra durante años

Epidemiología:
B. anthracis infecta fundamentalmente a los herbívoros, con los humanos como huéspedes accidentales
Se aisla rara vez en los países desarrollados, pero es prevalente en zonas pobres donde no se vacuna a los animales
Las personas de riesgo son aquellas que viven en zonas endémicas en contacto con animales infectados o con tierra contaminada, la población que trabaja con material animal importado de áreas endémicas y los militares y civiles que son expuestos a aerosoles infectados
El mayor riesgo asociado al carbunco en los países industrializados corresponde a la utilización de *B. anthracis* como agente del terrorismo biológico

Enfermedades:
Véase cuadro 25-3

Diagnóstico:
El microorganismo está presente a elevadas concentraciones en las muestras clínicas (la microscopía suele arrojar resultados positivos) y crece con facilidad en condiciones *¡n vitro*
La identificación preliminar se basa en la morfología microscópica (bacilos grampositivos inmóviles) y de las colonias (colonias adherentes no hemolíticas). Se confirma al demostrar la presencia de la cápsula y la lisis por un fago gamma o resultados positivos en la prueba de DFA frente al polisacárido específico de pared celular

Tratamiento, prevención y control:
El ciprofloxacino es el fármaco de elección; se pueden usar penicilina, doxiciclina, eritromicina o cloranfenícol (si son sensibles), pero las bacterias son resistentes a las sulfamidas y a las cefalosporinas de espectro ampliado
La vacunación del ganado y de las personas de las zonas endémicas puede controlar la enfermedad, pero las esporas son difíciles de eliminar de la tierra contaminada
La vacunación animal es eficaz, pero las vacunas humanas tienen una utilidad limitada

EPIDEMIOLOGÍA

El carbunco es una enfermedad que afecta fundamentalmente a los herbívoros; el ser humano se infecta como consecuencia de la exposición a animales o a productos animales contaminados. La enfermedad constituye un problema grave en aquellos países que no llevan a cabo (o no pueden hacerlo) campañas de vacunación animal (p. ej., la enfermedad establecida en la fauna africana). Por el contrario, las infecciones naturales por B. *anthracis* únicamente se observan de forma excepcional en EE.UU.; tan sólo se han descrito 5 casos en el período comprendido entre 1981 y 1999. Este dato estadístico podría carecer de sentido en la actualidad debido a la contaminación deliberada de empleados del *U.S. Postal Service* con esporas de B. *anthracis* en el año 2001. El riesgo de exposición de una población amplia a este peligroso patógeno se ha incrementado notablemente en esta era de bioterrorismo. Algunos países y ciertos grupos terroristas independientes han diseñado programas de guerra bacteriológica. Irán, la antigua Unión Soviética, y el grupo terrorista japonés Aum Shinrikyo han realizado experimentos utilizando B. *anthracis* como arma. De hecho, gran parte de la información disponible acerca del carbunco adquirido por inhalación se recopiló tras la liberación accidental de esporas en 1979 en Sverdlovsk en la antigua Unión Soviética (al menos 79 casos de carbunco con 68 muertes) y la contaminación de empleados del *U. S. Postal Service* por cartas que contenían B. *anthracis* (11 pacientes con carbunco por inhalación y 11 pacientes con carbunco cutáneo).

CUADRO 25-3. Enfermedades provocadas por *Bacilus*: resúmenes clínicos

Bacillus anthracis
Carbunco cutáneo: una pápula indolora evoluciona a una úlcera rodeada de vesículas y posteriormente a la formación de escaras; pueden aparecer linfadenopatía dolorosa, edema y signos sistémicos
Carbunco gastrointestinal: se forman úlceras en el lugar de invasión (p. ej., boca, esófago, intestino) que origina linfadenopatía regional, edema y septicemia
Carbunco por inhalación: los signos inespecíficos iniciales se siguen de la aparición rápida de septicemia, fiebre, edema y linfadenopatía (ganglios linfáticos mediastínicos); la mitad de los pacientes presenta síntomas meníngeos y casi todos los afectados por esta entidad fallecen a no ser que el tratamiento se instaure de inmediato

Bacillus cereus
Gastroenteritis: la forma emética se caracteriza por el rápido inicio de vómitos y dolor abdominal y su corta duración; la forma diarreica se define por un comienzo y una duración más prolongadas de diarrea y cólicos
Infecciones oculares: destrucción gradual rápida del tejido ocular con posterioridad a la introducción traumática de bacterias en el ojo

La infección del ser humano por B. *anthracis* (cuadro 25-3) se adquiere por una de las tres vías siguientes: inoculación, ingestión e inhalación. Aproximadamente el 95% de las infecciones de carbunco en el ser humano se deben a la inoculación de las esporas de *Bacillus* a través de piel expuesta, bien a partir de tierra contaminada o de productos animales infectados como la piel, el pelo de la cabra y la lana.

La ingestión del bacilo es muy infrecuente en el ser humano, pero representa una vía frecuente de infección en los herbívoros. La tierra o los productos animales contaminados

pueden permanecer infectados durante años como consecuencia de la capacidad de este microorganismo de formar esporas resistentes.

El carbunco por inhalación se ha llamado tradicionalmente **enfermedad de los clasificadores de lana,** ya que la mayoría de las infecciones en el ser humano son consecuencia de la inhalación de las esporas de B. *anthracis* durante el procesamiento de pelo de cabra. Aunque en la actualidad constituye una fuente infrecuente de infección en el ser humano, la inhalación constituye la vía de infección más probable en el caso de las armas biológicas. Se cree que la dosis infecciosa del microorganismo es baja, si bien depende del estado de la preparación de las esporas. Las esporas destinadas a su inclusión en armas biológicas se tratan con el fin de evitar su aglutinación para que puedan alcanzar las vías respiratorias inferiores, donde pueden ser fagocitadas por los macrófagos alveolares e iniciar el ciclo de replicación bacteriana. No tiene lugar la transmisión horizontal de una persona a otra debido a que la replicación bacteriana se da en los ganglios linfáticos mediastínicos en lugar de en el árbol broncopulmonar.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

De forma característica, el **carbunco cutáneo** comienza con el desarrollo de una pápula indolora en el lugar de la inoculación que se transforma rápidamente en una úlcera rodeada de vesículas para convertirse posteriormente en una escara necrótica (figura 25-3). Pueden aparecer signos sistémicos, linfadenopatías dolorosas y edema masivo. La tasa de mortalidad en los pacientes con carbunco cutáneo no tratado es del 20%.

Los síntomas clínicos de la **carbuncosis gastrointestinal** dependen de la zona de infección. Cuando los microorganismos invaden la porción superior del tubo digestivo, se forman úlceras en la boca o el esófago, lo cual comporta un aumento de las linfadenopatías regionales, el edema y la septicemia. El paciente presenta náuseas, vómitos y malestar general cuando el microorganismo invade el ciego o el íleon terminal, y el cuadro evoluciona con rapidez a una enfermedad sistémica. La mortalidad asociada al carbunco digestivo se acerca al 100%.

A diferencia de lo que ocurre con las otras dos formas de carbunco, la **carbuncosis por inhalación** se puede asociar a un período prolongado de latencia (2 meses o más) durante el cual la persona infectada permanece asintomática. Las esporas pueden permanecer en estado de latencia en las fosas nasales o bien alcanzar las vías respiratorias inferiores, donde los macrófagos alveolares ingieren las esporas inhaladas y las transportan a los ganglios linfáticos mediastínicos. Los síntomas clínicos iniciales de la entidad son inespecíficos: fiebre, disnea, tos, cefalea, vómitos, escalofríos y dolor abdominal y torácico. La segunda fase de la enfermedad es más espectacular, con un empeoramiento rápido de la fiebre y el edema, y adenopatía mediastínica (la cual origina el ensanchamiento mediastínico que se observa en la radiografía de tórax; figura 25-4). A pesar de que la vía de infección corresponde a la inhalación, rara vez se desarrolla enfermedad pulmonar. En un 50% de los sujetos que han contraído la entidad por inhalación se aprecian signos meníngeos. Casi todos los casos evolucionan a *shock* y muerte a lo largo de los 3 días siguientes al comienzo de los síntomas a no ser que exista sospecha de carbunco y se instaure un tratamiento de forma inmediata.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las infecciones por B. *anthracis* se caracterizan por la presencia de elevadísimas concentraciones de microorganismos en las heridas, los ganglios linfáticos afectados y la sangre. Por consiguiente, la detección de las bacterias en la microscopía y los cultivos no supone ningún problema. La dificultad diagnóstica radica en la distinción de B. *anthracis* de otros miembros del grupo de *Bacillus cereus,* el cual presenta una relación taxonómica con la primera especie. La identificación preliminar de B. *anthracis* se basa en las morfologías de sus células al micros-



FIGURA 25-3. Carbunco cutáneo en el que se observa un notable eritema, edema y la rotura de vesículas. (Tomado de Cohén J, Powderly WG: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

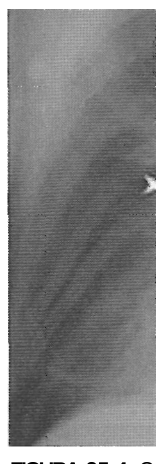


FIGURA 25-4. Carbunco por inhalación en el que se aprecia la presencia de adenopatía mediastínica.

copio y de sus colonias. Los microorganismos aparecen en forma de bacilos grampositivos delgados y largos que se disponen de forma independiente o formando cadenas de gran longitud. Las esporas no aparecen en las muestras clínicas, sino tan sólo en cultivos incubados en atmófera pobre en $C0_2$ y se visualizan con mayor facilidad al aplicar una tinción especial para estas estructuras (como verde malaquita; véase figura 25-1). Las células de B, *anthracís* fabrican su cápsula en condiciones *in vivo*, pero no suelen hacerlo en los cultivos. La cápsula se observa por medio de una tinción de contraste, como la tinta china (la cápsula rechaza las partículas de tinta, de modo que el trasfondo, pero no el área que rodea a las bacterias, presenta una tonalidad oscura), la tinción de azul de metileno (reacción de M'-Fadyean) o una prueba con un anticuerpo fluorescente directo (DEA) frente al polipéptido capsular. Las colonias cultivadas en agar sangre de carnero son de gran tamaño, carecen de pigmentación y presentan una superficie seca de «cristal molido» y bordes irregulares con proyecciones a lo largo de las estrías de inoculación de la muestra en la placa (lo que se conoce como morfología de «la cabeza de Medusa»). Las colonias son relativamente pegajosas y se adhieren al agar cuyo borde se parece a la clara de un huevo montada cuando se separa de la placa con un asa de siembra. A diferencia de B. *cereus,* las colonias no son hemolíticas; *B. anthracis* carece de capacidad de movimiento en las pruebas de movilidad, como la observación de bacilos aislados en una gota suspendida del medio de cultivo. La identificación definitiva de microorganismos inmóviles no hemolíticos semejantes a B. *anthracis* se efectúa en un laboratorio de referencia mediante la demostración de la producción de cápsula (microscopía o DFA) y lisis de la bacteria con un fago gamma o resultados positivos en una prueba de DAF frente a un polisacárido específico de la pared celular de *B. anthracis.* Asimismo, se han puesto a punto pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), las cuales se llevan a cabo en laboratorios de referencia. Se dispone de equipos comerciales de PCR.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

A diferencia de lo que sucede en el caso de muchas otras especies de *Bacillus, B. anthracis* es sensible a penicilina, la cual se ha considerado tradicíonalmente el tratamiento de elección ante una sospecha de infección. Los aislamientos son también sensibles a doxiciclina y ciprofloxacino. Sin embargo, el tratamiento empírico recomendado frente a esta infección se basa en la administración de ciprofloxacino debido a que los genes que codifican la resistencia a penicilina y doxiciclina se han transferido a B. *anthracis.* Las cepas de B. *anthracis* son resistentes a las sulfamidas y a las cefalosporinas de espectro más amplio.

El control de la enfermedad humana adquirida de forma natural exige el control de la enfermedad animal, lo que implica la vacunación del ganado en las regiones endémicas, así como la incineración o el enterramiento de los animales que hayan muerto por carbunco. La erradicación completa del carbunco es improbable puesto que las esporas de los microorganismos pueden existir durante muchos años en el suelo. Por otra parte, también es improbable la eliminación completa de las infecciones de carbunco debido a la vigencia de la amenaza de infecciones de origen bioterrorista.

La vacunación de los animales constituye una medida eficaz de control. La vacunación se ha utilizado también para proteger: 1) a la población que reside en las zonas donde la enfermedad es endémica; 2) a la población que trabaja con productos animales importados de países con carbunco endémico, y 3) al personal militar. Aunque las vacunas actuales parecen ser eficaces, la investigación acerca de vacunas menos tóxicas es una cuestión urgente en la medicina actual.

Bacillus cereus y otras especies de *Bacillus*

Las especies de *Bacillus,* con excepción de B. *anthracis,* son fundamentalmente patógenos oportunistas que tienen una capacidad de virulencia relativamente baja. Aunque se ha constatado que muchas de estas especies producen enfermedades, B. *cereus* representa con claridad el patógeno más importante, siendo la gastroenteritis, las infecciones oculares y las septicemias relacionadas con el catéter las entidades que se observan con una frecuencia mayor (cuadro 25-4).

PATOGENIA

La gastroenteritis producida por *B. cereus* está mediada por una de las dos enterotoxinas (tabla 25-2). La enterotoxina termoestable y resistente a la proteólisis produce la **forma emética** de la enfermedad, mientras que la toxina termolábil causa la **forma diarreica** de la enfermedad. La enterotoxina termolábil es similar a las enterotoxinas producidas por *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae;* esta toxina estimula el sistema de la adenil ciclasa-adenosina monofosfato cíclico de las células epiteliales, dando lugar a una diarrea acuosa importante. No se conoce el mecanismo de acción de la enterotoxina termoestable.

Tampoco se conoce adecuadamente la patogenia de las infecciones oculares por B. *cereus.* Se han implicado, al menos, tres toxinas: la **toxina necrótica** (una enterotoxina termolábil), la **cereolisina** (una potente hemolisina cuyo nombre deriva del de la especie) y la **fosfolipasa C** (una potente lecitinasa). Es posible que la rápida destrucción del ojo característica de las infecciones por B. *cereus* sea consecuencia de la interacción de estas toxinas y otros factores no identificados.

Las especies de *Bacillus* pueden colonizar de forma transitoria la piel y aislarse en los hemocultivos como contaminantes sin significación clínica. Sin embargo, en presencia de un cuerpo extraño intravascular, estos microorganismos pueden ser responsables de bacteriemia persistente y de signos de septicemia (p. ej., fiebre, escalofríos, hipotensión y *shock).*

CUADRO 25-4. Resumen de *Bacilius cereus*

Fisiología y estructura:
Bacilos grampositivos especuladores
Anaerobio facultativo
Requerimientos de crecimiento no exigentes; fS-hemolítico en agar-sangre de carnero

Virulencia:
Enterotoxina termoestable
Enterotoxina termolábil
Las esporas pueden sobrevivir en la tierra
La destrucción tisular está mediada por enzimas citotóxicas, como la cereolisina y la fosfolipasa C

Epidemiología:
Ubicuos en todo el mundo
Las personas de riesgo son las que consumen comida contaminada con la bacteria (p. ej., arroz, carne, vegetales, salsas), las que sufren lesiones penetrantes (p. ej., en el ojo) y las que reciben inyecciones intravenosas

Enfermedades:
Véase cuadro 25-3

Diagnóstico:
Aislamiento del microorganismo en la comida implicada o en muestras no fecales (p. ej., ojo, herida)

Tratamiento, prevención y control:
Las infecciones gastrointestinales se tratan de forma sintomática
Las infecciones oculares u otras enfermedades invasivas precisan la retirada de los cuerpos extraños y el tratamiento con vancomicina, clindamicina, ciprofloxacino o gentamicina
La enfermedad gastrointestinal se previene mediante la preparación adecuada de la comida (p. ej., los alimentos se deben consumir inmediatamente después de su preparación o se deben refrigerar)

EPIDEMIOLOGÍA

B. *cereus* y otras especies de *Bacilius* son microorganismos ubicuos que están presentes en prácticamente todos los ambientes. El aislamiento de estas bacterias de las muestras clínicas sin que exista una enfermedad característica representa generalmente una contaminación carente de relevancia clínica.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Como se ha descrito previamente, B. *cereus* origina dos formas de intoxicación alimentaria: la enfermedad que cursa con vómitos (forma emética) y la enfermedad diarreica (forma diarreica). La forma emética se debe al consumo de arroz contaminado. La mayor parte de las bacterias muere durante la cocción inicial del arroz, pero las esporas termorresistentes son capaces de sobrevivir. Las esporas germinan cuando el arroz cocido no se refrigera, y las bacterias se pueden multiplicar rápidamente. La enterotoxina termoestable que se libera no se destruye al calentar de nuevo el arroz. Después de la ingestión de la enterotoxina, y tras un período de incubación de 1 a 6 horas,

TABLA 25-2. Intoxicación alimentaria por *Bacilius cereus*

	Forma emética	Forma diarreica
Alimento implicado	Arroz	Carne, vegetales
Período de incubación (horas)	<6 (media, 2)	>6 (media, 9)
Síntomas	Vómitos, náuseas espasmos abdominales	Diarrea, náuseas, espasmos abdominales
Duración (horas)	8-10 (media, 9)	20-36 (media, 24)
Enterotoxina	Termoestable	Termolábil

aparece una enfermedad de corta duración (menos de 24 horas). Los síntomas consisten en vómitos, náuseas y espasmos abdominales. Generalmente no provoca fiebre ni diarrea. Se ha asociado, igualmente, a la aparición de insuficiencia hepática fulminante con el consumo de comida contaminada con grandes cantidades de toxina emética, la cual altera el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos. Afortunadamente, puede decirse que se trata de una complicación rara.

La forma diarreica de la intoxicación alimentaria por *Bacilius cereus* es consecuencia del consumo de carne, verduras o salsas contaminadas. Se observa un período de incubación más prolongado, durante el cual los microorganismos se multiplican en el aparato digestivo del paciente y fabrican la enterotoxina termolábil. Esta enterotoxina origina diarrea, náuseas y espasmos abdominales. Esta forma de enfermedad se prolonga generalmente a lo largo de 1 o más días.

Las infecciones oculares por *Bacilius cereus* se contraen generalmente con posterioridad a una lesión penetrante y traumática del ojo con un objeto contaminado del suelo. La panoftalmitis por *Bacilius* es un proceso de progresión rápida que en casi todos los casos termina con la pérdida completa de la percepción de la luz durante las 48 horas siguientes a la lesión. Los adictos a drogas por vía parenteral pueden contraer también infecciones diseminadas con manifestaciones oculares.

Otras infecciones por *Bacilius cereus* y otras especies de *Bacilius* son las infecciones de los catéteres y de las derivaciones del sistema nervioso central, la endocarditis (más frecuente en drogodependientes por vía parenteral), así como la neumonitis, la bacteriemia y la meningitis en pacientes afectados por inmunodepresión grave.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Al igual que B. *anthracis*, otras especies de *Bacilius* crecen con facilidad en el laboratorio. Para confirmar la existencia de una intoxicación alimentaria, se deben cultivar los alimentos implicados (p. ej., arroz, carne o verduras). No se debe intentar aislar el microorganismo a partir de una muestra del paciente, ya que es frecuente la colonización fecal. No obstante, el aislamiento del microorganismo en las heces de un grupo

de sujetos con relación epidemiológica constituye un indicio de peso para implicar a *Bacillus cereus* como el agente etiológico de la intoxicación. Las pruebas de detección de las enterotoxinas termolábil y termoestable no se realizan de manera sistemática. Los microorganismos incluidos en el género *Bacillus* crecen rápidamente y se detectan con facilidad mediante la tinción de Gram y en los cultivos de las muestras recogidas a partir de ojos infectados, cultivos de los dispositivos intravenosos y en otras localizaciones.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Debido a que la evolución de la gastroenteritis por *Bacillus cereus* es de corta duración y carece de complicaciones, el tratamiento sintomático es adecuado. El tratamiento de otras infecciones por *Bacillus* se complica por su evolución rápida y progresiva y por la alta incidencia de multirresistencia a fármacos (p. ej., *B. cereus* porta genes de resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas). En el tratamiento de estas infecciones se pueden utilizar vancomicína, clindamicína, ciprofloxacino y gentamicina. Las penicilinas y las cefalosporinas no son efectivas. La intoxicación alimentaria se puede prevenir por medio del consumo rápido de los alimentos después de cocinados y la refrigeración de la comida sobrante.

Bibliografía

Bell CA et al: Detection of *Bacillus anthracis* DNA by LightCycler PCR, / *Clin Microbiol* 40:289 7-2902, 2002.

Collier RJ, Young JAT: Anthrax toxin, *Annu Rev Cell Dev Biol* 19:45-70,2003.

Davey RT Jr, Tauber WB: Posttraumatic endophthalmitis: The emerging role of *Bacillus cereus* infection, *Rev Infecí Dis* 9:110-123,1987.

Drobniewski FA: *Bacillus cereus* and related species, *Clin Microbiol* Rev 6:324-338, 1993.

Ihde DC, Armstrong D: Clinical spectrum of infection due to *Bacillus* species, *AmJMed* 55:839-845, 1973.

Mahler H et al: Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus, NEnglJMed* 336:1142-1148, 1997.

Mahtab M, Leppla SH: The roles of anthrax toxin in pathogenesis, *Curr Opin. Microbiol* 7:19-24, 2004.

Pickering AK, Merkel TJ: Macrophages reléase tumor necrosis factor alpha and interleukin-12 in response to intracellular *Bacillus anthracis* spores, *Infectlmmun* 72:3096-3072, 2004.

Turnbull, PC: Introduction: Anthrax history, disease and ecology, *Curr TopMicrobiolImmunol271:1-19, 2002.*

Van Ness GB: Ecology of anthrax, *Science* 172:103-109, 1971.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una empleada del servicio postal de 56 años de edad acudió al médico con fiebre, diarrea y vómitos. Se le ofreció un tratamiento sintomático y fue dada de alta del departamento de urgencias del ambulatorio local. Cinco días más tarde regresó al centro refiriendo escalofríos, tos seca y dolor torácico pleurítico. La radiografía de tórax mostró un pequeño Infiltrado derecho y derrames bilaterales, pero no reveló ningún indicio de ensanchamiento medlastínico. Ingresó en el hospital y su estado respiratorio y los derrames pleurales empeoraron durante el día siguiente. Una tomografía computarizada (TC) del tórax puso de manifiesto la presencia de adenopatía mediastínlca y cervical. Se recogieron muestras de líquido pleural y sangre para su cultivo, el cual arrojó resultados positivos para bacilos gramnegativos formadores de cadenas largas en el plazo de 10 horas.

1. Los datos clínicos sugieren que esta mujer presenta carbunco por inhalación. ¿Qué pruebas se deberían realizar para confirmar ia identificación de la cepa?
2. ¿Cuáles son los factores de virulencia de *B. anthracis?*
3. Describa los mecanismos de acción de las toxinas producidas por esta especie.
4. Describa las dos formas de intoxicación alimentaria por *B. cereus.* ¿Qué toxina es la responsable de cada forma? ¿En qué difiere la presentación clínica de estas dos enfermedades?
5. *B. cereus* puede provocar infecciones oculares. ¿Cuáles son dos factores de riesgo de esta enfermedad?



Listería y *Erysipelothríx*

Los bacilos grampositivos, aerobios y no esporulados son un grupo heterogéneo de bacterias. Algunos de ellos representan patógenos conocidos del ser humano (como *Corynebacterium diphtheriae, Mycobacterium tuberculosis)*, otros son fundamentalmente patógenos animales que pueden producir enfermedad en el ser humano (p. ej., *Erysipelothríx rhusiopathiae*, *Rhodococcus equi)* y otros son patógenos oportunistas que acostumbran a infectar a pacientes ingresados o inmunodeprimidos (como *Corynebacterium jeikeium).* La detección e identificación de estos microorganismos en el laboratorio puede resultar compleja a pesar de la característica presentación clínica de estas entidades. Otra propiedad que resulta de utilidad para la identificación preliminar de la bacteria es su morfología microscópica. Dentro del grupo de bacilos gramnegativos de forma uniforme figuran *Listería y Erysipelothríx* (cuadro 26-1), las especies en las que se centra este capítulo. Los bacilos de morfología corineriforme (entre los que se encuentra el género *Corynebacterium)* engloban un amplio grupo de bacilos de forma irregular (descritos en el capítulo 27). El grupo final de bacterias baciliformes se caracteriza por la presencia de ácidos micólicos de cadena larga en la pared celular. Este componente de dicha pared dificulta la tinción de las células mediante la tinción de Gram, lo que impulsó el desarrollo de la tinción de acidorresistencia. Las bacterias con acidorresistencia total o parcial incluyen los géneros *Nocardia*, *Rhodococcus* y *Mycobacterium* (descritas en los capítulos 28 y 29).

Listería **monocytogenes** (cuadro 26-2)

El género *Listería* está formado por seis especies, de las que *Listería monocytogenes* y *Listería ivanovíí* son los únicos patógenos reconocidos. *L. monocytogenes* representa un destacado patógeno del ser humano, mientras que L. *ivanovii* constituye en esencia un patógeno animal. *L. monocytogenes* es un bacilo grampositivo pequeño (0,4 a 0,5 x 0,5 a 2 *[xm)* no ramificado y anaerobio facultativo capaz de proliferar dentro de un amplio abanico de temperaturas (1 °C a 45 °C) y una elevada concentración de sal. Estos bacilos cortos aparecen de forma aislada, en parejas o en cadenas cortas (figura 26-1) y se pueden confundir con *Streptococcus pneumoniae* o *Enterococcus*, lo cual reviste importancia debido a que tanto *S. pneumoniae* como L. *monocytogenes* pueden producir meningitis. Estos microorganismos son móviles a temperatura ambiente, pero no a 37 °C, y muestran una movilidad característica por viraje cuando se examina una gota del caldo de cultivo en el microscopio. *L. monocytogenes* muestra una débil |3-hemólisis al crecer en placas de agar sangre de carnero. Estos rasgos diferenciales (morfología en la tinción de Gram, motilidad, (3-hemólisis) son útiles para la identificación preliminar de *Listería.* Aunque las bacterias se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, la enfermedad humana es infrecuente y está limitada a varias poblaciones bien definidas, como los neonatos, los ancianos, las mujeres embarazadas y los pacientes con deficiencias de la inmunidad celular.

PATOGENIA E INMUNIDAD

L. *monocytogenes* es un patógeno facultativo intracelular que puede crecer en los macrófagos, las células epiteliales y los fibroblastos en cultivo. Los estudios con modelos animales han puesto de manifiesto que esta infección se inicia en los enterocitos o en las células M de las placas de Peyer. Su entrada en las células no fagocíticas está mediada por seis o más proteínas ricas en leucina, las **internalinas** (p. ej., InlA, InlB, InlC), que interaccionan con los receptores glucoproteicos de la superficie de las células del organismo anfitrión. Después de penetrar en las células, el pH ácido del fagolisosoma que rodea a las bacterias activa una toxina bacteriana **(Iisteriolisina O)** y dos enzimas diferentes de **fosfolipasa C,** lo que conlleva la liberación de las bacterias en el citosol de la célula. Las bacterias se replican y posteriormente se mueven a través de la célula hasta

IUAUKU 26-1. *Listena y trysipeiotnnx*

Microorganismo	Origen histórico
Listeria	*Listeria,* recibe su nombre del cirujano inglés Lord Lister
L. monocytogenes	*monocytum,* una célula sanguínea o monocito; gennaio, producir (productor de monocitos; los extractos de membrana estimulan la producción de monocitos en el conejo, aunque no en la enfermedad del ser humano)
Erysipelothrix	*Erythros,* rojo; *pella,* piel; *thrix,* pelo (microorganismo delgado con aspecto de pelo que origina una lesión roja o inflamatoria)
E. rhusiopathiae	*rhusios,* rojo; *pathos,* enfermedad (enfermedad roja)

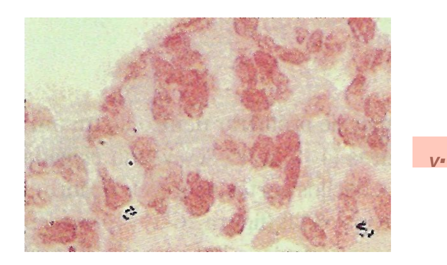


FIGURA 26-1. Tinción de Gram que muestra células de *Listeria monocytogenes* en líquido cefalorraquídeo.

la membrana celular. Este movimiento está mediado por una proteína bacteriana, ActA, la cual se localiza en la superficie celular en un extremo de la bacteria y coordina el ensamblaje de la actina. Los extremos distales de la parte final de la actina permanecen fijos mientras el ensamblaje ocurre en la zona adyacente al extremo de la bacteria. Por tanto, la bacteria es empujada hacia la membrana celular, donde se forma una protrusión (filópodo) que obliga a la bacteria a pasar a la célula adyacente. Una vez que la bacteria es ingerida por la célula adyacente, se repite el proceso de lisis fagolisosómica, replicación bacteriana y movimiento direccional. La entrada en los macrófagos después haber atravesado las células que recubren el intestino conduce a las bacterias hasta el hígado y el bazo, lo que produce la diseminación de la enfermedad.

La inmunidad humoral es relativamente poco importante en el desarrollo de las infecciones por L. *monocytogenes*. Estas bacterias se pueden replicar en los macrófagos y moverse en el interior de las células, evitando así la eliminación mediada por anticuerpos. Por este motivo, los pacientes con deficiencias de la inmunidad celular, pero no de la humoral, son especialmente susceptibles a las infecciones graves.

CUADRO 26-2. Resumen de *Listeria*

Fisiología y estructura:
Cocobacilos grampositivos que con frecuencia se disponen en parejas, por lo que se parecen a los enterococos
Anaerobio facultativo
Móviles a temperatura ambiente, débilmente (3-hemolíticos y capaces de crecer a 4 °C y elevadas concentraciones de sal (características útiles para la identificación)

Virulencia:
Patógeno facultativo ¡ntracelular que puede evitar la eliminación mediada por anticuerpos
Las cepas virulentas producen factores de adhesión a la célula (internalinas), hemolisinas (listeriolisina O, dos fosfolipasas C) y una proteína que media en la motilidad de la actina (ActA)
El crecimiento en la nevera en los alimentos contaminados puede llevar a altas concentraciones de bacterias

Epidemiología:
Se aisla de la tierra, el agua, la vegetación y de varios animales, incluyendo al ser humano (portadores gastrointestinales de bajo grado)
La enfermedad se asocia con el consumo de alimentos contaminados (p. ej., queso no curado, leche, pavo, vegetales crudos [especialmente repollo]) o con la diseminación transplacentaria de la madre al neonato; los casos esporádicos y epidémicos ocurren durante todo el año pero tienen un máximo en los meses más cálidos
Los jóvenes, los ancianos y las mujeres gestantes, así como los pacientes con defectos de la inmunidad celular, tienen riesgo de padecer esta enfermedad

Enfermedades:
Véase cuadro 26-3

Diagnóstico:
La microscopía no es sensible; los cultivos requieren incubación durante 2 o 3 días o enriquecimiento a 4 °C

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento de elección para la enfermedad grave es penicilina o ampicilina, sola o en combinación con gentamicina
Las personas de riesgo deben evitar el consumo de alimentos de origen animal crudos o parcialmente cocinados, quesos no curados y verduras crudas sin lavar

EPIDEMIOLOGÍA

L. monocytogenes se aisla de diversas fuentes ambientales y de las heces de mamíferos, aves, peces, insectos y otros animales. Se cree que el microorganismo procede del suelo y de la materia vegetal en descomposición. Se estima que una proporción comprendida entre el 1% y el 5% de los individuos sanos son portadores fecales. Debido a que estos microorganismos son ubicuos, es probable que la exposición y la colonización transitoria ocurran en la mayoría de individuos. Se ha calculado que cada año se producen alrededor de 2 500 infec-

ciernes. No obstante, muchas infecciones de carácter leve no se registran. Se han documentado algunos brotes extensos asociados al consumo de productos alimentarios contaminados. Por ejemplo, un brote registrado en el año 1999 obligó a retirar 30 millones de libras de carne contaminada. Mucha población estuvo expuesta a las bacterias antes de que se llevase a cabo la retirada. La incidencia de la enfermedad es también desproporcionada en las poblaciones de alto riesgo, como los neonatos, los ancianos, las mujeres embarazadas y los pacientes con deficiencias graves de la inmunidad celular (como receptores de trasplantes, aquejados de linfomas o del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

La listeriosis humana es una enfermedad esporádica que se ve durante todo el año, aunque su incidencia máxima ocurre en los meses más cálidos. Las epidemias focales y los casos esporádicos de listeriosis se han asociado al consumo de leche contaminada, quesos poco curados, carne poco hecha (p. ej., salchichas de pavo, carnes frías), vegetales crudos mal lavados y repollo. Debido a que *Listeria* puede crecer en un amplio intervalo de pHs, así como a temperaturas frías, los alimentos con un pequeño número de microorganismos pueden presentar una notable contaminación tras un período prolongado de refrigeración. Si la comida no está cocinada o lo ha sido de manera inadecuada (p. ej., preparación en el microondas de una carne de vaca o salchichas de pavo) antes de ser consumida, puede aparecer la enfermedad. La tasa de mortalidad de las infecciones sintomáticas por *Listeria* (20%-30%) es más alta que la de casi todas las restantes toxoinfecciones alimentarias.

CUADRO 26-3. *Listeria* **y** *Erysipelothrix:* resúmenes clínicos

Listeria monocytogenes

Enfermedad neonatal

- **Enfermedad de comienzo precoz** («granulomatosis ¡nfantiséptica»): se adquiere en el útero a través de la placenta y se caracteriza por la formación de abscesos diseminados y granulomas en varios órganos
- **Enfermedad de comienzo tardío:** adquirida durante o poco después del nacimiento; se manifiesta con meningitis o meningoencefalitis con septicemia
- **Enfermedad en adultos sanos:** habitualmente representa una enfermedad seudogripal acompañada o no de gastroenteritis
- **Enfermedad en embarazadas o pacientes con deficiencias de la inmunidad celular:** se manifiesta con bacteriemia primaria o bien con enfermedad diseminada con hipotensión y meningitis

Erysipelothrix rhusiopathiae

- **Erisipeloide:** una lesión cutánea inflamatoria prurítica dolorosa con un borde violáceo elevado y una zona despejada central; rara vez se desarrolla una infección cutánea difusa con manifestaciones sistémicas
- **Enfermedad septicémica:** la recuperación de bacterias a partir de muestras de sangre se asocia habitualmente a endocarditis (en su forma aguda o bien en la crónica más frecuente); rara vez se observa la formación de abscesos, meningitis u osteomielitis

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 26-3)

Enfermedad neonatal

Se han descrito dos formas de enfermedad neonatal: 1) la **enfermedad de comienzo precoz,** adquirida en el útero por vía transplacentaria, y 2) la **forma de comienzo tardío,** que se adquiere en el nacimiento o poco después de este. La forma precoz de la enfermedad, conocida también como **granulomatosis infantiséptica,** es una enfermedad devastadora que tiene una elevada tasa de mortalidad a no ser que se trate de forma precoz. Se caracteriza por la formación de abscesos y de granulomas diseminados en múltiples órganos.

La enfermedad de comienzo tardío ocurre 2 a 3 semanas después del nacimiento en forma de meningitis o de meningoencefalitis con septicemia. Los signos y los síntomas clínicos no son exclusivos de esta entidad, por lo que se deben excluir otras causas de enfermedades neonatales del sistema nervioso central, como la enfermedad por estreptococos del grupo B.

Enfermedad en adultos sanos

La mayoría de las infecciones por *Listeria* en adultos sanos son asintomáticas o se manifiestan en forma de una enfermedad leve de tipo gripal. En algunos pacientes aparecen síntomas digestivos. Por el contrario, la enfermedad en pacientes con deficiencias de la inmunidad celular reviste mayor gravedad.

Meningitis en adultos

La meningitis es la forma más frecuente de listeriosis en adultos. Aunque los signos y síntomas clínicos de la meningitis producida por este microorganismo no son específicos, se debe sospechar *Listeria* en todos los pacientes con un órgano trasplantado, cáncer o en mujeres embarazadas en las que aparece meningitis.

Bacteriemia primaria

Los pacientes con bacteriemia pueden tener unos antecedentes no llamativos de escalofríos y de fiebre (frecuentemente observados en mujeres embarazadas) o una forma de presentación más aguda con fiebre elevada e hipotensión. Sólo los pacientes con inmunodepresión grave y los recién nacidos de mujeres embarazadas con sepsis parecen tener riesgo de muerte.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Microscopía

Las preparaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) teñidas con Gram no suelen revelar la presencia de estos microorganismos debido a que las bacterias están generalmente

presentes en concentraciones inferiores al límite de detección (p. ej., 10^4 bacterias o menos por mi de LCR). Este rasgo los diferencia de la mayor parte de los restantes patógenos bacterianos del sistema nervioso central, los cuales están presentes en concentraciones 100 a 1000 veces superiores. Cuando la tinción de Gram muestra microorganismos, suele tratarse de cocobacilos grampositivos intracelulares y extracelulares. Se debe tener cuidado para distinguirlos de otras bacterias, como *S. pneumoniae*, *Enterococcus* y *Corynebacterium.*

Cultivo

histeria crece en la mayoría de los medios convencionales de laboratorio, formando pequeñas colonias redondas en los medios de agar después de 1 a 2 días de incubación. Puede ser necesario usar medios selectivos o un **enriquecimiento en frío** (almacenar la muestra en la nevera durante un período prolongado) para detectar listerias en muestras contaminadas con bacterias de crecimiento rápido. La (3-hemólisis en medios de agar sangre de carnero puede servir para distinguir *histeria* de otras bacterias morfológicamente parecidas; sin embargo, la hemolisis es generalmente débil y puede no observarse inicialmente. La hemolisis se favorece mediante el cultivo de los microorganismos en la proximidad de colonias de *Staphylococcus aureus* (3-hemolítico (esta hemolisis potenciada se conoce como prueba positiva de CAMP [Christie, Atkins, Munch-Petersen]). La motilidad característica de este microorganismo en un medio líquido o en el agar semisólido también es útil para la identificación preliminar de las listerias. Todos los bacilos grampositivos que se aislan en la sangre o en el LCR se deben identificar para distinguir entre *Corynebacterium* (un supuesto contaminante) y *histeria.*

Se utilizan pruebas bioquímicas y serológicas seleccionadas para identificar de forma definitiva al patógeno. Se han descrito 13 serotipos, siendo l/2a, l/2b y 4b los responsables de la mayoría de las infecciones en los neonatos y en los adultos. La identificación del serotipo no es generalmente útil en las investigaciones epidemiológicas debido a que se aislan relativamente pocos serotipos de los pacientes con la enfermedad. Los patrones enzimáticos (p. ej., la electroforesis enzimática multiloci [MLEE]) y los análisis genómicos (p. ej., ribotipos, electroforesis en gel de campo pulsado [PFGE], y la caracterización de ADN polimórfico amplificado al azar [RAPD]) se utilizan en los estudios epidemiológicos. Las cepas pertenecientes al serotipo 1/2 a son muy heterogéneas y se pueden caracterizar por medio de cualquiera de los métodos mencionados. Por el contrario, el serotipo 4b es homogéneo y se necesitan múltiples métodos para su óptima diferenciación.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Actualmente, la administración de penicilina o ampicilina, en monoterapia o combinadas con gentamicina, es el tratamiento de elección frente a las infecciones por L. *monocytogenes. histeria* posee una resistencia natural a las cefalosporinas. Se puede utilizar eritromicina en pacientes alérgicos a penicilina, pero se han observado resistencias a trimetoprim y las tetraciclinas. La resistencia a las tetraciclinas se observó por primera vez en 19 8 8 y parece ir en aumento debido, en parte, al uso de antibióticos en el ganado. También se ha descrito resistencia a aminoglucósidos. Se han identificado algunos genes que codifican la resistencia a tetraciclinas y aminoglucósidos en los plásmidos conjugados y en los transposones procedentes de enterococos. El aumento de la resistencia a antibióticos es un motivo de preocupación y se debe seguir estrechamente.

Debido a que *histeria* es ubicua y a que la mayoría de las infecciones son esporádicas, la prevención y el control son difíciles. Las personas con riesgo alto de infección deben evitar comer alimentos crudos o parcialmente cocinados de origen animal, quesos no curados y vegetales crudos sin lavar. No se dispone de vacuna y no se ha estudiado la profilaxis antibiótica en pacientes de alto riesgo.

Erysipelothríx rhusiopathiae (cuadro 26-4)

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

El género *Erysipelothríx* tiene tres especies, de las que E. *rhusiopathiae* es la responsable de la enfermedad en el ser humano. E. *rhusiopathiae* es un bacilo grampositivo, esporulado y anaerobio facultativo de distribución universal en los animales salvajes y domésticos. Los bacilos son delgados (0,2 a 0,4 x 0,8 a 2,5 um) y, en ocasiones, pleomorfos, con tendencia a formar filamentos de hasta 60 um de longitud («aspecto de pelo»). Se pueden decolorar fácilmente y aparecer como gramnegativos. Estos microorganismos son microaerófilos, prefiriendo una atmósfera pobre en oxígeno y complementada con dióxido de carbono ($C0_2$) (5% a 10%). Se observan pequeñas colonias grisáceas a-hemolíticas tras un período de incubación de 2 a 3 días. Se conoce bien la enfermedad animal -fundamentalmente en el cerdo—, pero no es frecuente la enfermedad en el ser humano.

PATOGENIA

Se sabe poco acerca de los factores específicos de virulencia de *Erysipelothríx.* La enfermedad en el cerdo se ha asociado a la producción de hialuronidasa y neuraminidasa. Debido a que este microorganismo es infrecuente como patógeno humano no se han llevado a cabo estudios similares en el ser humano. Se ha identificado una estructura capsular, la cual podría inhibir la fagocitosis del microorganismo, en microfotografías electrónicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Erysipelothrix es un microorganismo ubicuo de distribución universal. Se puede recuperar de las amígdalas y del tracto digestivo de muchos animales salvajes y domésticos, incluyendo mamíferos, aves y peces. La colonización es especialmente intensa en cerdos y en pavos. El suelo rico en material orgánico y las aguas subterráneas contaminadas con residuos animales pueden facilitar la diseminación horizontal entre animales. La enfermedad por *Erysipelothrix* en el ser humano es una zoonosis (diseminación desde animales ser humano) y constituye una entidad de tipo profesional. Los carniceros, los manipuladores de carne, los granjeros, los que trabajan con las aves de corral, los manipuladores de pescado y los veterinarios presentan un riesgo alto de adquirir la enfermedad. Las infecciones cutáneas se producen de forma característica con posterioridad a la inoculación subcutánea del microorganismo a través de una abrasión o una herida penetrante que sucede durante la manipulación de los productos o la tierra contaminada. La incidencia de la enfermedad en el ser humano se desconoce debido a que la infección por *Erysipelothrix* no es una enfermedad de declaración obligatoria.

CUADRO 26-4. Resumen de *Erysipelothrix*

Fisiología y estructura:
Bacilos grampositivos pleomorfos y delgados que pueden formar largos filamentos (es decir, 60 ¡.im)
Microaerófilo, anaerobio facultativo
Crecimiento lento, que necesita de 2 a 3 días de incubación

Se sabe relativamente poco, ta producción de hialuronidasa y de neuraminidasa probablemente sea importante; una estructura capsular puede impedir la fagocitosis

Epidemiología:
Coloniza diversos organismos, en especial el cerdo y el pavo
Habita en el suelo rico en materia orgánica y en las aguas subterráneas contaminadas con residuos procedentes de los animales colonizados
Patógeno infrecuente en EE.UU.
Enfermedad ocupacional de carniceros, procesadores de carne, granjeros, avicultores, manipuladores de pescado y veterinarios

Enfermedades:
Véase cuadro 26-3

Diagnóstico:
Se observan habitualmente bacilos grampositivos filamentosos de gran longitud en la tinción de Gram de una muestra procedente del borde en expansión de la lesión
Crece adecuadamente en agar sangre y agar chocolate incubados en una atmósfera de $C0_2$ al 5%-10%
Catalasa-negativo e inmóvil; fermentación débil; genera H_2S en agar inclinado triple azúcar hierro (TSI) (rasgos útiles para su identificación)

Tratamiento, prevención y control:
La penicilina es el fármaco de elección; el microorganismo es sensible a cefalosporinas, fluoroquinolonas, eritromicina y clindamicina; sensibilidad variable a aminoglucósidos y sulfonamidas; resistente a vancomicina
Los trabajadores se deben tapar las zonas de piel expuestas cuando manejen animales o productos animales
Se debe vacunar a los cerdos

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Se han descrito las dos formas siguientes de infección del ser humano por *E. rhusiopathiae:* 1) infección cutánea localizada **(erisipeloide)** y 2) forma septicémica. El erisipeloide es una lesión inflamatoria cutánea que se desarrolla en el lugar del traumatismo tras un período de incubación comprendido entre 2 y 7 días. La lesión, que generalmente se encuentra en los dedos o en las manos, es violácea y tiene un borde elevado. Se extiende lentamente de forma periférica conforme desaparece la decoloración de su zona central. La lesión es dolorosa y pruriginosa, y el paciente experimenta una sensación pulsátil o de quemazón. La supuración es infrecuente, una característica que distingue el erisipeloide de las erisipelas estreptocócicas. Aunque puede remitir de forma espontánea, su resolución se acelera con un tratamiento antibiótico adecuado. También se puede desarrollar una infección cutánea difusa. A menudo se asocia a manifestaciones sistémicas, pero los resultados de los hemocultivos suelen ser negativos para el microorganismo.

La forma septicémica de las infecciones por *Erysipelothrix* es infrecuente, pero cuando aparece se suele asociar a endocarditis. La endocarditis por *Erysipelothrix* puede tener un inicio agudo, aunque generalmente es subagudo. Es frecuente la afectación de válvulas cardíacas que ya se encontraban dañadas (fundamentalmente la válvula aórtica). Las restantes complicaciones sistémicas (p. ej., formación de abscesos, meningitis, osteomielitis) son relativamente infrecuentes.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Los bacilos se localizan sólo en el tejido profundo de la lesión. Por eso se deben tomar muestras de biopsia gruesas o aspirados profundos del margen de la lesión. Los exámenes al microscopio y los cultivos de las muestras recogidas de la superficie revelan de manera invariable la presencia del microorganismo. Los hemocultivos suelen arrojar resultados negativos. *E. rhusiopathiae* no es exigente desde el punto de vista nutricional y es capaz de desarrollarse en la mayoría de los medios de laboratorio convencionales incubados en presencia de $C0_2$ (5% al 10%). La ausencia tanto de motilidad como de producción de catalasa distingue a este microorganismo de *Listeria*. Lleva a cabo una fermentación débil y produce sulfuro de hidrógeno en agar triple azúcar-hierro.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Erysipelothrix es sensible a penicilina, la cual constituye el antibiótico de elección tanto para la forma localizada como para la enfermedad sistémica. Las cefalosporinas, eritromicina y clindamicina son también activos *in vitro,* pero el microorganismo presenta una sensibilidad variable a las sulfamidas y los aminoglucósidos, y es resistente a vancomicina. Las infecciones en personas con un alto riesgo profesional se previenen mediante el uso de guantes y otros protectores adecuados en las zonas de piel expuestas. La vacunación se utiliza para controlar la enfermedad en el cerdo.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 35 años fue hospitalizado debido a cefaleas, fiebre y confusión. Había recibido un trasplante renal 7 meses antes, después de lo cual había recibido fármacos inmunosupresores con el propósito de evitar el rechazo del órgano. Se tomó una muestra de LCR, con un recuento de 36 células/mm^3 con un 96% de leucocitos polimorfonucleares, concentración de glucosa de 40 mg/dl y concentración de proteínas de 172 mg/dl. La tinción de Gram del LCR fue negativa para microorganismos, pero crecieron cocobacllos grampositivos en los hemocultivos y en los cultivos del LCR.

1. ¿Cuál es la causa más probable de la meningitis de este paciente?
2. ¿Cuáles son las posibles fuentes de este microorganismo?
3. ¿Qué factores de virulencia se asocian a este microorganismo?
4. ¿Cómo se tratarfa esta enfermedad? ¿Qué antibióticos son eficaces *in vitro*[1]. ¿Qué antibióticos son ineficaces?

Bibliografía

Gorby GL, Peacock JE Jr: *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis: Microbiologic, epidemiología and clinical features of an occupational disease, *RevInfecí Dis* 10:317-325,1988.

Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M: Management of listeriosis, *Clin Microbiol Rev* 10:345-357, 1997.

Ireton K, Cossart P: Host-pathogen interactions during entry and actin-based movement of *histeria monocytogenes, Annu Rev Genet* 31:113-138,1997.

Lorber B: Listeriosis, Clin *Infecí Dis* 24:1-11,1997.

Safdar A, Armstrong D: Listeriosis in patients at a comprehensive cáncer center, 1955-1997, *Clin Infecí Dis* 37:359-364, 2003.

Schlech W: Foodborne listeriosis, *Clin Infecí Dis* 31:770-775, 2000.

Verbarg S et al: *Erysipelothrix inopinata* sp. nov., isolated in the course of sterile filtration of vegetable peptone broth, and description of *Erysipeloirichaceae* fam. nov., Int J Syst Evol Microbiol 54:221-225, 2004.

Wing E, Gregory S: *Lisíeria monocytogenes:* Clinical and experimental update, /*Infecí Dis* 185 (suppl 1): S18-S24, 2002.

Corynebacterium y otros bacilos grampositivos

Los bacilos grampositivos aerobios son un grupo heterogéneo de bacterias que se han agrupado de forma poco exacta según su morfología, propiedades de tinción y contenido de guanina más citosina (G + C). El grupo **corineforme** (cuadro 2 7-1) está formado por *Corynebacterium y* por los géneros relacionados, que son bacterias grampositivas con un alto contenido de guanina más citosina, no esporuladas, no acidorresistentes. Estas bacterias son el objetivo de este capítulo.

El género *Corynebacterium* es un grupo grande y heterogéneo de especies que poseen una pared celular que contiene arabinosa, galactosa, ácido mesodiaminopimélico *(meso-DAF) y* (en la mayoría de las especies) cadenas cortas de ácidos micólicos (de 22 a 36 átomos de carbono). Las especies pertenecientes al género *Corynebacterium* constituyen los únicos microorganismos corineformes dotados de una pared celular con ácidos micólicos (tabla 27-1). La tinción de Gram de estas bacterias revela la presencia de agregados y cadenas cortas (en forma de V o de Y) o bacilos de forma irregular (semejantes a un garrote) (figura 27-1). Algunas tinciones especiales permiten observar los granulos metacromáticos (es decir, granulos que adoptan un color diferente del color primario del colorante) en el interior de las células. Las corinebacterias son aerobias o anaerobias facultativas, inmóviles y catalasa-positivas. La mayoría, pero no todas, las especies fermentan los hidratos de carbono y generan moléculas de ácido láctico. Aunque muchas especies crecen bien en los medios de laboratorio comunes, algunas especies necesitan complementos lipidíeos para desarrollarse adecuadamente (cepas lipofílicas). En la actualidad se han descrito más de 60 especies de *Corynebacterium.*

Las corinebacterias son ubicuas en las plantas y en los animales, y colonizan normalmente la piel, el aparato respiratorio superior, el aparato digestivo y el aparato genitourinario del ser humano. Aunque todas las especies de corinebacterias se pueden comportar como patógenos oportunistas, unas pocas se asocian con una mayor frecuencia a enfermedades (tabla 2 7-2). La más conocida de estas es *Corynebacterium diphtheriae,* el agente etiológico de la **difteria.**

Se han descrito otros géneros de bacterias corineformes. Los cuatro géneros que se han asociado con una frecuencia mayor con la enfermedad humana se exponen de forma breve al final de este capítulo.

Corynebacterium diphtheríae (cuadro 27-2)

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

C. *diphtheríae* es un bacilo pleomorfo (0,3 a 0,8 x l a 8 um) que se tiñe de manera irregular. En los bacilos teñidos con azul de metileno se puede observar la presencia de granulos metacromáticos. Después de una noche de incubación en un medio de agar sangre, se pueden apreciar colonias de 1 a 3 mm. Se pueden usar medios más selectivos para recuperar este patógeno de muestras contaminadas con otros microorganismos. Esta especie se subdivide en cuatro biotipos en función de la morfología de sus colonias y sus propiedades bioquímicas: *belfanti, gravís, intermedíus* y *mitis.* Los biotipos *intermedius* y *belfanti* rara vez se asocian a la difteria.

PATOGENIA E INMUNIDAD

C. *diphtheríae* es un modelo clásico de virulencia bacteriana. La toxicidad que se observa en la difteria se puede atribuir directamente a una exotoxina secretada por las bacterias en el foco de la infección. El microorganismo no necesita penetrar en la sangre para producir los síntomas sistémicos de la enfermedad.

El gen *tox,* que codifica la exotoxina, se introduce en las cepas de C. *diphtheríae* mediante un bacteriófago lisogénico **(¡3-fago).** Son necesarios dos pasos para que se secrete el producto activo del gen: 1) escisión proteolítica de la secuencia

CUADRO 27-1. Bacterias corineformes importa

Microorganismo	Origen histórico
Corynebacterium	*coryne,* garrote; *bakterion,* pequeña varilla (una pequeña varilla en forma de garrote)
C. diphteriae	*diphtería,* cuero o piel (en referencia a la membrana curtida que se forma en la faringe en una fase inicial)
C. jeikeium	*jeikeium* (especie clasificada en un principio como grupo JK)
C. urealyticum	*urea,* urea; *lyticum,* Usar (capaz de lisar la urea; especie que hidroliza con rapidez la urea)
C. amycolatum	*a,* carente; *mycolatum,* relativo a los ácidos micólicos (especie que no presenta ácidos micólicos en su pared celular)
C. minutissimum	*minutissimus,* pequeñísimo (en referencia a los bacilos relativamente cortos y las pequeñas colonias)
C. pseudotuberculosis	*pseudo,* como; *tuberculosis* (produce infecciones purulentas crónicas [p. ej., tuberculosis] en ovejas y otros animales de sangre caliente)
C. ulcerans	*ulcerans* (puede originar úlceras faríngeas semejantes a las producidas por *C. diphtheriae)*
Arcanobacterium	*arcanus,* secretor; *bacterium,* varilla (bacteria secretora; microorganismo de crecimiento lento cuyo aislamiento resulta complicado)
Brevibacterium	*brevis,* corto; *bacterium,* varilla (bacilo corto; esta especie se desarrolla en forma de cocobacRos de tamaño muy pequeño)
Oerskovia	Recibe su nombre de Jeppe Orskov, un microbiólogo danés
Turicella	*Turicella,* relativo a Turicum (Turicum es el topónimo latino de Zúrich, la ciudad en la que se recogieron y aislaron las primeras cepas)

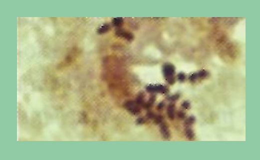
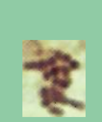




FIGURA 27-1. Tinción grampositiva que muestra especies de *Corynebacterium.*

CUADRO 27-2. *riumdiphtheñae*

Fisiología y estructura:
Bacilo grampositivo pleomorfo (0,3 a 0,8 x 1 a 8 u,m)
La mayoría de las cepas crecen bien en medios sin lípidos
Anaerobio facultativo (crece aerobia y anaerobiamente)
Fermenta hidratos de carbono

Virulencia:
La toxina diftérica inhibe la síntesis de proteínas al inactivar el factor de elongación 2
Probablemente haya otros factores de virulencia (pero son desconocidos) porque tas cepas no toxigénicas pueden producir una enfermedad sistémica

Epidemiología:
Distribución universal que se mantiene por los portadores asintomáticos y por los huéspedes no vacunados
El ser humano es el único reservorio conocido, siendo portador en la orofaringe y en la piel
Se transmite de persona a persona mediante la exposición a las gotas respiratorias o el contacto cutáneo
La enfermedad se observa en personas no vacunadas que viven hacinadas en zonas urbanas, y en niños o en adultos con disminución de la inmunidad
La difteria es infrecuente en EE.UU.

Enfermedad:
Véase cuadro 27-3

Diagnóstico:
El examen microscópico es inespecífico; se observa la formación de granulos metacromáticos en *C. diphteriae* y otras corinebacterias
Se deben llevar a cabo cultivos en medios no selectivos (agar sangre) y selectivos (agar cisteína-telurito, agar suero telurito)
La demostración de la presencia de exotoxina se fundamenta en los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa o la prueba de Elek

Tratamiento, prevención y control:
Infecciones tratadas con antitoxina diftérica para neutralizar la exotoxina; utilización de penicilina o eritromicina para eliminar *C. diphtheriae* y acabar con la producción de toxina y vacunación de pacientes convalecientes con el toxoide diftérico con el fin de estimular la formación de anticuerpos protectores
Administración de la vacuna diftérica y de las dosis de recuerdo a la población susceptible

adelantada de la proteína tox durante la secreción desde la pared bacteriana, y 2) escisión de la molécula de la toxina en dos polipéptidos (A y B) que permanecen unidos mediante un enlace disulfuro. Esta proteína de 58.300 Da es un ejemplo de la clásica **exotoxina A-B.**

Existen tres regiones funcionales en la molécula de toxina, una **región de unión al receptor,** una **región de translocación** en la subunidad B y una **región catalítica** en la subunidad A. El receptor de la toxina es el factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina, que está presente en la superficie de muchas células eucariotas, fundamentalmente en el corazón y en las células nerviosas; su presencia explica los síntomas car-

TABLA 27-1. Propiedades características de ciertos géneros de corinebacterias

Género	Catalasa	Fermentación/ oxidación	Movilidad	Pared celular		Tinción de Gram
				Ácidos micólicos	Ácido diamino	
Corynebacterium	+	Ferm/oxid	-	+	meso-DAP	Bacilos en forma de garrote
Arcanobacterium	-	Ferm	-	-	Lisina	Bacilos de forma irregular
Brevibacterium	-	Oxid	-	-	meso-DAP	Cocobacilos cortos
Oerskovia	-	Ferm	Variable	-	Lisina	Bacilos ramificados de gran longitud
Turicella	-	Oxid	-	-	meso-DAP	Bacilos largos

TABLA 27-2. Especies de *Corynebacterium* asociadas a enfermedades humanas

Microorganismo	Enfermedades
C. diphtheriae	Difteria (respiratoria, cutánea); faringitis y endocarditis (cepas no toxigénicas)
C. jeikeium (grupo JK)	Septicemia, endocarditis, infección de heridas, infecciones asociadas a cuerpo extraño (catéter, anastomosis, prótesis)
C. urealyticum (grupo D2)	Infecciones del tracto urinario, incluyendo pielonefritis y cistitis con litiasis alcalina, endocarditis, infección de heridas
C. amycolatum	Infección de heridas, infecciones asociadas a cuerpos extraños, septicemia, infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias
C. macginleyi	Infecciones oculares
C. minutissimum	Infecciones de heridas, infecciones del tracto respiratorio
C. *pseudodiphtheriticum*	Infecciones del tracto respiratorio, endocarditis
C. pseudotuberculosis	Linfadenitis, linfangitis ulcerativa, formación de abscesos
C. riegelii	Infecciones del tracto genitourinario (mujeres)
C. stríatum	Infección de heridas, infecciones respiratorias, infecciones asociadas a cuerpo extraño
C. ulcerans	Difteria respiratoria

díacos y neurológicos que se observan en los pacientes con difteria grave. La región de la translocación se inserta en la membrana endosomal y facilita el movimiento de la región catalítica hacia el citosol tras la unión de la toxina a la célula del organismo anfitrión. La subunidad A finaliza entonces la síntesis de proteínas de dicha célula al inactivar el **factor de elongación 2 (EF-2),** un factor necesario para el movimiento de las nuevas cadenas peptídicas que se están formando en los ribosomas. Debido a que el recambio de EF-2 es muy lento y a que sólo existe alrededor de una molécula por ribosoma en cada célula, se ha estimado que una única molécula de exotoxina puede inactivar todo el contenido de EF-2 en una célula para interrumpir por completo la síntesis de proteínas en la célula del organismo anfitrión. La síntesis de la toxina está regulada por un elemento codificado en un cromosoma, el **represor de la toxina diftérica (DTxR).** Esta proteína, que se activa en presencia de concentraciones elevadas de hierro, se puede unir al operador del gen de la toxina y evitar la producción de la misma.

EPIDEMIOLOGÍA

La difteria es una enfermedad de distribución universal, fundamentalmente en las zonas urbanas desfavorecidas donde existen condiciones de hacinamiento y el nivel de inmunidad inducida por la vacuna es bajo. La mayor epidemia registrada a finales del siglo XX ocurrió en la antigua Unión Soviética, donde en 1994 se documentaron casi 48.000 casos y 1746 fallecimientos. *C. diphtheriae* se mantiene en la población como consecuencia del estado de portador asintomático en la bucofaringe o en la piel de las personas inmunizadas (por la exposición a *C. diphtheriae* o vacunación). Se transmite de una persona a otra a través de gotitas respiratorias o mediante contacto cutáneo. El ser humano representa el único reservorio conocido de este microorganismo.

La difteria se ha convertido en una enfermedad infrecuente en EE.UU. gracias a la introducción de un programa de vacunación activa, como lo demuestra el hecho de que en 1921

CUADRO 27-3. *Corynebacterium dyphtheriae:* enfermedades clínicas

Difteria respiratoria: comienzo brusco con faringitis exudativa, garganta irritada, febrícula y malestar; se forma una seudomembrana sobre la faringe; los pacientes en estado muy grave pueden presentar obstrucción respiratoria, arritmia cardíaca, coma e, incluso, fallecer

Difteria cutánea: se forma una pápula en la piel que evoluciona a una úlcera de evolución tórpida; pueden aparecer signos sistémicos

se recogieran más de 200.000 casos mientras que se han descrito menos de 5 casos al año desde 1980. La difteria es fundamentalmente una enfermedad pediátrica, pero la incidencia más elevada corresponde a los grupos de más edad en las zonas donde se implementaron programas de vacunación activa para la población pediátrica. También se producen infecciones cutáneas por C. *diphtheriae* toxigénico (difteria cutánea), aunque no se conoce cuál es su incidencia debido a que se trata de una enfermedad cuya declaración no es obligatoria.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La presentación clínica de la difteria viene determinada por: 1) el lugar de la infección; 2) el estado inmunitario del paciente, y 3) la virulencia del microorganismo. La exposición a *C. diphtheriae* puede originar colonización asintomática de las personas con inmunidad completa, enfermedad respiratoria leve en las personas parcialmente inmunizadas o enfermedad fulminante, y algunas veces mortal, en los pacientes no inmunizados (cuadro 27-3).

Difteria respiratoria

Los síntomas de la difteria que afectan al aparato respiratorio se desarrollan después de un período de incubación de 2 a 6 días. Los microorganismos se multiplican en el interior de células epiteliales de la faringe o de superficies adyacentes e inicialmente producen un daño localizado como consecuencia de la actividad de la exotoxina. El inicio es abrupto, con malestar general, dolor de garganta, faringitis exudativa y febrícula. El exudado se transforma en una seudomembrana formada por bacterias, linfocitos, células plasmáticas, fibrina y células muertas que puede recubrir las amígdalas, la úvula y el paladar, y se puede extender en la parte superior hasta la nasofaringe y en la parte inferior hasta la laringe. La seudomembrana se encuentra firmemente adherida al tejido respiratorio y es difícil de desprender sin que sangre el tejido subyacente (característico de la difteria). Cuando el paciente se recupera tras alrededor de 1 semana de enfermedad, la membrana se desprende y es expectorada. Las complicaciones en los pacientes con enfermedad grave son la obstrucción respiratoria, las arritmias cardíacas, el coma y finalmente la muerte.

Difteria cutánea

La difteria cutánea se adquiere por el contacto de la piel con otras personas infectadas. El microorganismo coloniza la piel y llega al tejido subcutáneo a través de interrupciones de la barrera de la piel. En primer lugar se forma una pápula, que posteriormente se transforma en una úlcera crónica que no desaparece, la cual se recubre en algunas ocasiones de una membrana grisácea. Pueden aparecer signos sistémicos de la enfermedad como resultado de los efectos de la exotoxina.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El tratamiento inicial de un paciente con difteria se instaura sobre la base del diagnóstico clínico, no de los resultados de laboratorio, debido a la imposibilidad de disponer de los resultados definitivos en un plazo inferior a 1 semana.

Microscopía

Los resultados del examen microscópico del material clínico no son fiables. Se han descrito granulos metacromáticos en las bacterias teñidas con azul de metileno, pero esta propiedad no es específica de *C. diphtheriae,* y la interpretación de la extensión requiere habilidad técnica.

Cultivo

Las muestras para aislar C. *diphtheriae* se deben recoger de la nasofaringe y de la garganta, y se deben inocular tanto en una placa de agar sangre enriquecido no selectivo como en un medio especialmente preparado para este microorganismo (p. ej., agar cisteína-telurito, agar suero telurito). El telurito inhibe la proliferación de casi todas las bacterias de las vías respiratorias superiores y bacilos gramnegativos y es reducido por *C. diphtheriae* para producir una coloración característica grisácea a negruzca en el agar que contiene este compuesto. La degradación de cisteína por la actividad cisteinasa de esta especie origina un halo amarronado que rodea a las colonias. Uno de los medios empleados inicialmente para el aislamiento de *C. diphtheriae* fue el medio de Lóffler, el cual no se recomienda en la actualidad para el aislamiento primario, aunque favorece la producción de granulos metacromáticos en la bacteria.

Pruebas de toxigenicidad

Todas las cepas de *C. diphtheriae* se deben analizar con respecto a la producción de exotoxina. Esto se ha hecho tradicionalmente mediante un análisis de inmunodifusión *in vitro* **(prueba de Elek),** un ensayo de neutralización de cultivo tisular que emplea una antitoxina específica o bien por medio de un ensayo de neutralización *in vivo* que usa cobayas a las que se ha inyectado por vía subcutánea la cepa procedente del paciente. Actualmente, la mayoría de los laboratorios If eva a cabo una prue-

ba modificada de Elek. Un método alternativo de detección de la toxina es la prueba de amplificación de ácidos nucleicos desarrollada por los *Centersfor Disease Control and Prevention* (CDC) de EE.UU. Esta prueba es capaz de detectar el gen *tox* en cepas clínicas y directamente en muestras clínicas (p. ej., los exudados de la membrana diftérica o el material de biopsia). A pesar de la rapidez y especificidad de esta prueba, las cepas portadoras del gen *tox* no expresado pueden obtener un resultado positivo. No se deben pasar por alto las cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae,* ya que se pueden asociar a diversas enfermedades con significación clínica, como la septicemia, la endocarditis, la artritis séptica, la osteomielitis y la formación de abscesos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El aspecto más importante del tratamiento de la difteria es la administración precoz de la antitoxina diftérica con el fin de neutralizar de forma específica la exotoxina antes de que esta se una a la célula del organismo anfitrión. La muerte celular es inevitable tras la internalización de la toxina. Se usa el tratamiento antibiótico con penicilina o con eritromicina para destruir las células de *C. diphtheríae* e inhibir la producción de exotoxina. También es importante el reposo en cama, el aislamiento para evitar una diseminación secundaria y, en los pacientes con difteria respiratoria, el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea. La vacunación con el toxoide es necesaria tras la recuperación del paciente, ya que un gran número de sujetos no logra fabricar anticuerpos protectores con posterioridad a una infección natural.

La difteria sintomática se puede prevenir mediante la vacunación activa de las personas con toxoide diftérico. El toxoide, no tóxico e inmunogénico, se prepara tratando la toxina con formalina. Inicialmente, los niños reciben cinco inyecciones de esta preparación con antígenos del tétanos y de la tos ferina **(vacuna DPT)** a los 2, 4, 6,15 y 18 meses de vida, así como a las 4 y 6 años. Después de esta edad, se recomienda la administración de vacunaciones de recuerdo con el toxoide diftérico combinado con el toxoide tetánico cada 10 años. Se puede determinar la concentración de anticuerpos antitoxina sérica por medio de una prueba de neutralización de piel de conejo o célula Vero.

Las personas que están en contacto estrecho con pacientes aquejados de difteria confirmada presentan riesgo de padecer la enfermedad. Se deben obtener muestras nasofaríngeas para cultivo de todos los contactos cercanos, e instaurar inmediatamente el tratamiento profiláctico con penicilina o eritromicina. Cualquier contacto que no haya completado la serie de vacunaciones frente a la difteria, o bien no haya recibido una dosis de recuerdo a lo largo de los últimos 5 años, debe recibir una dosis de recuerdo del toxoide. Las personas expuestas a la difteria cutánea se deben tratar del mismo modo que las expuestas a la difteria respiratoria. Si la infección cutánea o respiratoria está producida por una cepa no toxigénica, no es necesario administrar profilaxis a los contactos.

CUADRO 27-4. Resumen de otras especies de *Corynebacterium*

Fisiología y estructura:
Bacilos grampositivos de forma irregular
Algunas especies necesitan lípidos para su crecimiento óptimo (p. ej., *C. jeikeium, C. urealytkum, C. macginleyí)*
La mayoría de las cepas son anaerobios facultativos

Virulencia:
La exotoxina diftérica A-B puede encontrarse en *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*
Los patógenos del tracto urinario producen ureasa (p. ej., C. *amycolatum, C. glucuronolytícum, C. riegelii, C. urealytkum)*
Muchas especies son capaces de adherirse a los cuerpos extraños (p. ej., catéteres, anastomosis, prótesis)
Algunas especies son resistentes a la mayoría de los antibióticos (p. ej., *C. amycolatum, C. jeikeium, C. urealytkum)*

Epidemiología:
La mayoría de las infecciones son endógenas (producidas por especies que forman parte de la flora bacteriana normal del huésped en la superficie cutánea o en las membranas mucosas)

Enfermedades:
Septicemia, endocarditis, infecciones asociadas a cuerpos extraños, infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias, incluida la difteria

Diagnóstico:
tos cultivos en medios no selectivos son fiables, aunque el crecimiento puede ser lento, y se pueden necesitar medios suplementados con lípidos

Tratamiento, prevención y control:
£1 tratamiento con antibióticos eficaces elimina el microorganismo
Retirada del cuerpo extraño

Otras especies de *Corynebactmkmm*

Muchas otras especies de *Corynebacterium* forman parte de la microflora natural del ser humano y son capaces de producir enfermedad. Las especies más frecuentes se recogen en la tabla 2 7-2 y se resumen en el cuadro 2 7-4.

Corynebacterium jeikeium es un patógeno oportunista bien conocido en los pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente en los que tienen alteraciones hematológicas o catéteres intravasculares. La gente sana no suele ser portadora de este microorganismo, pero su piel puede presentar colonización hasta en el 40% de las personas hospitalizadas, independientemente de cuál sea su situación inmunitaria. Los factores predisponentes para la enfermedad son la hospitalización prolongada, la neutropenia, el tratamiento previo o concomitante con antibióticos o quimioterápicos, así como la existencia de una vía mucocutánea de entrada. Este microorganismo suele mostrar una acusada resistencia a los antibióticos, por lo que el tratamiento antibiótico durante la hospitalización puede favorecer la colonización cutánea. El microorganismo

puede después penetrar a través de un catéter intravenoso y producir enfermedad en un paciente inmunodeprimido.

Corynebacterium urealyticum no se aisla con frecuencia en las personas sanas; sin embargo, esta especie es un patógeno importante del aparato urinario. Como su nombre indica, *C. urealyticum,* el cual constituye un importante productor de ureasa, puede producir la suficiente ureasa como para alcalinizar la orina, lo que hace posible la formación de **cálculos renales** o **piedras de estruvita.** Los factores de riesgo que se asocian a las infecciones por *C. urealyticum* son la inmunosupresión, los trastornos del aparato genitourinario, los antecedentes de una intervención urológica o la antibioterapia previa. Otras corinebacterias productoras de ureasa que se asocian a infecciones del aparato urinario son *Corynebacterium amycolatum, Corynebacterium glucuronolyticum* y *Corynebacterium riegelü.*

C. amycolatum se encuentra en la piel, pero no en la bucofaringe. Esta especie es la que se aisla con mayor frecuencia en las muestras clínicas, aunque su importancia se ha subestimado debido a que a menudo se confunde con otras especies de corinebacterias. Esta especie, al igual que *C. jeíkeium* y *C. urealyticum,* es resistente a muchos antibióticos y es un importante patógeno oportunista.

Corynebacterium minutissimum coloniza la piel de las personas sanas y se ha asociado con el **eritrasma,** una infección superficial de la piel que consiste en la formación de placas maculosas pruríticas de coloración rojizo-amarronada que se localizan principalmente en la ingle. Sin embargo, se ha puesto en entredicho el papel etiológico de *C. minutissimum,* ya que los métodos empleados más a menudo para su identificación se consideran inadecuados. Parece más probable que el eritrasma se deba a la infección por *C. minutissimum* y otras especies del género *Corynebacterium.*

Corynebacterium pseudotuberculosis y *Corynebacterium ulcerans* están íntimamente relacionados con *C. diphtheriae* y pueden portar el gen de la difteria. Aunque *C. ulcerans* puede producir una enfermedad indistinguible de la difteria, son raras las infecciones por *C. pseudotuberculosis* en el ser humano.

TABLA 27-3. Bacilos grampositivos corineformes que se asocian con menos frecuencia a enfermedades

Microorganismo	Enfermedades
Arcanobacteríum	Faringitis, celulitis, infección de heridas, formación de abscesos, septicemia, endocarditis
Brevibacterium	Septicemia, osteomielitis, infecciones asociadas a cuerpos extraños (catéter, anastomosis, prótesis)
Oerskovia	Septicemia, endocarditis, meningitis, infecciones de tejidos blandos, infecciones asociadas a cuerpos extraños
Turicella	Infecciones del oído

Se han asociado otras muchas especies de *Corynebacterium* a infecciones oportunistas. Estas bacterias están presentes con frecuencia en las superficies cutáneas y mucosas, por lo que su aislamiento en las muestras clínicas puede ser un hallazgo importante o bien limitarse únicamente a una contaminación de la muestra.

El tratamiento de las infecciones por *Corynebacterium* puede ser problemático. *C. jeikeium, C. urealyticum* y *C. amycolatum* son generalmente resistentes a la mayoría de los antibióticos, por lo que los pacientes infectados suelen recibir vancomicina. Las otras especies suelen presentar una mayor sensibilidad al tratamiento antibiótico, pero puede ser necesario efectuar una prueba de sensibilidad *in vitro* antes de proceder a seleccionar el tratamiento determinado.

©ftir®§ *gmmm* ©MQLieformes

Otros géneros de bacilos grampositivos de forma irregular pueden colonizar al ser humano y producir enfermedades (tabla 27-3; véase también tabla 27-1). *Arcanobacteríum* puede provocar faringitis y un exantema del tipo de la escarlatina, infecciones polimicrobianas de heridas y, con menor frecuencia, infecciones sistémicas como la septicemia y la endocarditis. Estas infecciones se pueden tratar con penicilina o eritromicina.

Brevibacterium coloniza la superficie cutánea y, cuando crece en cultivo, produce olor a queso. Estas bacterias se han relacionado con el mal olor de los pies de algunas personas colonizadas. Las enfermedades más importantes que se relacionan con *Brevibacterium* son la septicemia, la osteomielitis y las infecciones asociadas a los cuerpos extraños. El tratamiento es complicado porque muchas cepas son resistentes a los betalactámicos, eritromicina, clindamicina y ciprofloxacino. Se ha comprobado la eficacia de la administración de vancomicina, tetraciclinas o gentamicina.

Oerskovia es un microorganismo presente en el entorno que se encuentra en el suelo y en la materia orgánica en descomposición. Este microorganismo se ha asociado a septicemia, endocarditis, meningitis, infecciones de partes blandas e infecciones en presencia de un cuerpo extraño. El tratamiento eficaz está condicionado por las pruebas de sensibilidad *in vitro* ya que se han descrito cepas resistentes a vancomicina.

Turicella (Turicella otítidis es la única especie incluida en este género) se ha aislado a partir de los oídos de individuos sanos y enfermos. Las cepas son sensibles a los betalactámicos, pero pueden ser resistentes a clindamicina y eritromicina.

Bibliografía

Coyle MA, Lipsky BA: Coryneform bacteria in infectious diseases: Clinical and laboratory aspects, Clin *Microbiol Rev* 3:227-246,1990.

Esteban J et al: Microbiological characterization and clinical signiflcance of *Corynebacterium amycolatum* straíns, *Eur] Clin Microbiol Infecí Dis* 18:518-521, 1999.

Funke G et al: Antimicrobial susceptibility patterns of some recently established coryneform bacteria, *Antímícrob Agents Chemother* 40:2874-2878, 1996.

Funke G et al: *Corynebacterium coyieae* sp. nov., isolated from human clinical specimens, *IntSysBacteriol*47:92-96, *1997.*

Funke G et al: Clinical microbiology of coryneform bacteria, *din Microbio! Rev* 10:125-159, 1997.

Funke G et al: *Corynebacterium macginleyi* has to date been isolated exclusively from conjunctival swabs, / *din Microbiol* 36:3670-3673,1998.

George MJ: Clinical signiflcance and characterization of *Corynebacterium* species, *Clin Microbiol Newsletter* 17:177-180,1995.

Gutiérrez-Rodero F et al: *Corynebacterium pseudodiphtheritícum:* An easily missed respiratory pathogen in FlIV-infected patients, *Diagn Microbiol Infecí Dis* 33:209-216, 1999.

Lipsky BA et al: Infections caused by nondiphtheria corynebacteria, Rev *Infecí Dis* 4:1220-1235,1982.

Pascual C et al: Phylogenetic analysis of the genus *Corynebacterium* based on 16S rRNA gene sequences, *Int J Syst Bacterio!* 45:724-728,1995.

Popovic T et al: Molecular epidemiology of diphtheria in Russia, 1985-1994, *JInfect Dis* 174:1064-1072, 1996.

Soriano F et al: Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: Report of 82 cases and review, Rev *Infecí Dis* 12:1019-1034, 1990.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 78 años con antecedentes de hipertensión acudió al hospital por un cuadro de cefalea grave de 4 horas de evolución. Se encontraron indicios de hemorragia subaracnoidea e hidrocefalia, por lo que hubo de colocarse una derivación auriculoventricular izquierda. Una semana después de la intervención comenzó con fiebre. C. jeikeium *se aisló en ¡os hemocultivos y en los cultivos del líquido que posteriormente se recogió de la derivación.*

1. ¿Qué factores de riesgo se asocian a las infecciones por *C. jeikeium?*
2. ¿Qué antibioterapia se puede administrar en las infecciones por este microorganismo?
3. Nombre dos especies de *Corynebacterium* que normalmente sean resistentes a múltiples antibióticos. ¿Qué enfermedades se asocian a estos microorganismos?
4. Explique la síntesis y el modo de actuación de la toxina diftérica.

CAPITULO 28

Nocardia y otras bacterias relacionadas

Los actinomicetos aerobios son bacilos grampositivos catalasa-positivos que colonizan al ser humano y los animales y se encuentran habitualmente en el suelo y la vegetación en descomposición. Algunos actinomicetos presentan formas filamentosas delicadas (también conocidas como **hifas** debido a que remedan a las formas de las hifas fúngicas) en las muestras clínicas y los cultivos (de ahí la referencia fúngica en su nombre; cuadro 28-1). Sin embargo, la estructura celular y los patrones de sensibilidad antimicrobiana de estos microorganismos son típicos de las bacterias.

Los actinomicetos se componen de géneros diversos desde el punto de vista taxonómico que inicialmente se incluyeron en este grupo debido a sus semejanzas morfológicas. No obstante, el número de géneros y especies que están recogidos en el orden Actinomycetes se ha incrementado a un ritmo abrumador como consecuencia de la utilización generalizada de la secuenciación génica y la hibridación ADN-ADN para determinar las relaciones taxonómicas existentes entre diversos microorganismos. En esta obra, los Actinomycetes más relevantes desde el punto de vista médico se dividen en dos grupos en función de la presencia de **ácidos micólicos** (cuadro 28-2). *Corynebacterium* y *Mycobacterium* se describen en los capítulos 27 y 29, respectivamente; los restantes actinomicetos se recogen en este capítulo.

El abanico de enfermedades asociadas a los actinomicetos aerobios es amplio e incluye la colonización sin relevancia clínica (muchos géneros), enfermedad pulmonar *(Nocardia, Rhodococcus),* infecciones sistémicas *(Nocardia, Rhodococcus),* micetoma *(Actinomadura, Nocardiopsis, Streptomyces* y *Nocardia),* otras infecciones cutáneas *(Nocardia, Dermatophilus),* otras infecciones oportunistas (la mayoría de los géneros), la enfermedad de Whipple *(Tropheryma)* y la neumonitis alérgica (actinomicetos termófilos) (tabla 28-1).

\ñmmim

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las nocardias son bacilos aerobios estrictos que forman hifas ramificadas en los tejidos y los cultivos (cuadro 28-3). Los microorganismos son grampositivos, aunque muchos se tiñan mal y parezcan gramnegativos con cuentas intracelulares grampositivas (figura 28-1). La estructura de la pared celular de estas bacterias es semejante a la de las micobacterias (véase capítulo 29) y contiene ácido 10-metil-esteárico **(ácido tuberculoesteárico),** ácido meso-diaminopimélico (meso-DAP), arabinosa, galactosa y ácidos micólicos. La longitud de los ácidos micólicos en las nocardias (50 a 62 átomos de carbono) es menor que en las micobacterias (70 a 90 átomos de carbono). Esta diferencia podría explicar por qué, a pesar de que ambos géneros son acidorresistentes, *Nocardia* se describe como **«acidorresistente débil»,** es decir, es preciso emplear una solución decolorante débil de ácido hidroclorhídrico para demostrar la acidorresistencia de las nocardias (figura 28-2). Esta característica también resulta de utilidad para distinguir a *Nocardia* de otros microorganismos de morfología semejante, como *Actinomyces* (véase capítulo 41). La mayor parte de las cepas de *Nocardia* presentan trehalosa unida a dos moléculas de ácido micólico (trehalosa-6,6'-dimicolato; **factor *cord*).** El factor *cord* es un importante factor de virulencia que facilita su supervivencia intracelular (véase apartado «Patogenia e inmunidad»).

Las especies de *Nocardia* son catalasa positivas, oxidan hidratos de carbono y son capaces de crecer en la mayoría de los medios de laboratorio no selectivos para bacterias, micobacterias y hongos; sin embargo, su aislamiento puede requerir entre 3 y 5 días de incubación. El aspecto de las colonias varía desde seco hasta céreo y de blanco a anaranjado. Las **hifas aéreas** (hifas que se proyectan desde la superficie de la

MMMBIMH]flMfflWI|n|HIB^^

CUADRO 28-1. Actinomicetos importantes

Microorganismo	**Derivación histórica**
Actinomicetos	*aktinos,* rayo; *mykes,* hongo (hongo con rayos, referido a la organización radial de los filamentos en las colonias)
Actinomadura	*aktínos,* rayo; Madura, provincia de la India (el microorganismo se describió por vez primera como el agente etiológico del «pie de Madura»)
Dermatophilus	*derma,* piel; *philos,* amante (amante de la piel)
Gordonia	Recibe su nombre de la microbióloga estadounidense Ruth Gordon
Nocardia abscessus	Recibe su nombre del veterinario francés Edmond Nocard; *abscessus,* asociado a la formación de un absceso
N. asteroides	*asteroides,* semejante a una estrella (organización de las hifas)
N. brasiliensis	*brasiliensis,* relativo a Brasil (la primera cepa procedía de un hombre brasileño)
N. cyríacigeorgica	*cyríaci,* iglesia; *geórgicas,* de San Jorge («Iglesia de San Jorge», se refiere al origen del topónimo de la ciudad Gelsenkirchen, donde se aisló la cepa tipo)
N. farcinica	*farcinica,* muermo, enfermedad infecciosa de los caballos (se creyó que la primera cepa aislada constituía el agente etiológico del muermo bovino)
N. nova	*nova,* nueva (una nueva especie)
N. otitidiscaviarium	*otitis,* inflamación del oído; *cavia,* conejillo de indias (otitis de los conejillos de indias)
N. paucivorans	*paucus,* escaso; *vorans,* comer («que come poco», se refiere a la utilización de un reducido número de sustratos como fuente de carbono y energía)
N. pseudobrasiliensis	*pseudobrasiliensis,* semejante a *brasiliensis* (semejante a *N. brasiliensis* desde el punto de vista fenotípico)
N. transvalensis	*transvalensis,* relativo a Transvaal, Sudáfrica
N. veterana	*veteranas,* veterano (se refiere al hospital de veteranos en el que se aisló el microorganismo)
Nocardiopsis	*Nocardia,* género de actinomicetos; *opsis,* aspecto (microorganismo que remeda a *Nocardia)*
Rhodococcus equi	*rhodo,* de color rosa o rojo; *coccus,* baya; *equi,* relativo a los caballos (coco de coloración rojiza con especies asociadas ¡nicialmente a los caballos)
Saccharomonospora	*sacchar,* azúcar; *mono,* uno; *spora,* semilla (microorganismo con una sola espora aislado a partir de la caña de azúcar)
Saccharopo lysp o ra	*sacchar, azúcar; polus,* muchos; *spora,* semilla (microorganismo con muchas esporas aislado a partir de la caña de azúcar)
Streptomyces	*streptos,* curvo; *myces,* hongo (hongo curvo)
Thermoactinomyces	*thermos,* caliente; *actinos,* rayo; *myces,* hongo (hongo con rayos amante del calor o termófilo)
Tropheryma whipplii	*trophe,* alimento; *eryma,* barrera (barrera a la alimentación; la hipoabsorción es característica del síndrome clínico de la enfermedad de Whipple, descrito por vez primera por George Whipple)
Tsukamurella	En honor del microbiólogo japonés Michio Tsukamura, quien describió la primera cepa de este género

colonia) se observan al visualizar las colonias con un microscopio de disección (figura 28-3). La presencia de hifas aéreas y la acidorresistencia son distintivas de *Nocardia* y pueden emplearse para la rápida identificación de sospecha del género.

La clasificación taxonómica del género es -dicho sencillamente- un «revoltijo», y en la actualidad se reconoce que la mayor parte de los microorganismos descritos en la bibliografía está clasificado de forma incorrecta. Tradicionalmente, estos microorganismos se han clasificado en función de su capacidad

CUADRO 28-2. Actinomicetos aerobios patógenos

Actinomicetos con ácidos micólicos:
Corynebacterium
Nocardia
Rhodococcus
Gordonia
Tsukamurella
Mycobacterium

Actinomicetos con ácidos no micólicos:
Actinomadura
Nocardiopsis
Streptomyces
Dermatophilus
Tropheryma
Actinomicetos termófilos
Saccharomonospora
Saccharopolyspora
Thermoactinomyces

FIGURA 28-1. Tinción de Gram de *Nocardia asteroides* en una muestra de esputo expectorado. Como se aprecia en la imagen, los delicados filamentos en forma de cuentas no se diferencian de los filamentos de los microorganismos de *Actinomyces* (véase capítulo 41).

TABLA 28-1. Enfermedades de algunos actinomicetos patógenos

Microorganismo	Enfermedades	Frecuencia
Noca rd la	Enfermedades pulmonares (bronquitis, neumonía, abscesos pulmonares); infecciones cutáneas primarias o secundarias (p. ej., micetoma, infecciones linfocutáneas, celulitis, abscesos subcutáneos); infecciones secundarias del SNC (p. ej., meningitis, abscesos cerebrales)	Frecuente
Rhodococcus	Enfermedades pulmonares (neumonía, abscesos pulmonares); enfermedades diseminadas (p. ej., meningitis, pericar ditis); infecciones oportunistas (p. ej., infección de heridas, peritonitis, endoftalmitis traumática)	Infrecuente
Gordonia	Infecciones oportunistas	Rara
Tsukamurella	Infecciones oportunistas	Rara
Actinomadura	Micetoma	Rara (en EE.UU.)
Nocardiopsis	Micetoma	Rara (en EE.UU.)
Streptomyces	Micetoma; infecciones oportunistas	Rara (en EE.UU.)
Dermatophilus	Dermatitis exudativa (dermatofilosis)	Rara (en EE.UU.)
Tropheryma	Enfermedad de Whipple	Frecuente
Saccharomonospora	Neumonitis alérgica	Frecuente
Saccharopolyspora	Neumonitis alérgica	Frecuente
Thermoactinomyces	Neumonitis alérgica	Frecuente

SNC, sistema nervioso central.

CUADRO 28-3. Resumen de *Nocardia*

Fisiología y estructura:
Bacilos grampositivos filamentosos y parcialmente acidorresistentes; pared celular con ácidos micólicos
Aerobio estricto capaz de crecer en casi todos los medios bacterianos no selectivos; no obstante, puede necesitar incubación prolongada (de, al menos, 7 días)

Virulencia:
Patógeno oportunista
Factor *cord:* impide la eliminación ¡ntracelular de la bacteria en los fagocitos al interferir en la fusión de los fagosomas con lisosomas
Catalasa y superóxido dismutasa: inactivan metabolitos tóxicos del oxígeno (como peróxido de hidrógeno y superóxido)

Epidemiología:
Distribución universal en suelos enriquecidos en materia orgánica
Las infecciones exógenas se adquieren por inhalación (pulmonar) o inoculación traumática (cutánea)
La enfermedad es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos aquejados de enfermedad pulmonar crónica (bronquitis, enfisema, bronquiectasia, proteinosis pulmonar), pacientes inmunodeprimidos con deficiencias de linfocitos T (receptores de trasplante, pacientes con neoplasias, pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, pacientes en tratamiento con corticosteroides) y personas que han sufrido heridas cutáneas a través de las cuales se podrían introducir los microorganismos en los tejidos subcutáneos

Enfermedades:
Enfermedad broncofiulmonar
Infecciones cutáneas primarias o secundarias (p. ej., micetoma, infección linfocutánéa, celulitis, abscesos subcutáneos)
Infecciones secundarias del sistema nervioso central (p. ej., abscesos cerebrales)

Diagnóstico:
La microscopía es sensible y relativamente específica cuando se observan microorganismos ramificados y parcialmente acidorresistentes
El cultivo es lento e implica un período de incubación de hasta 1 semana; el aislamiento de *Nocardia* en cultivos mixtos puede precisar de medios selectivos (p. ej., agar BCYE)
La identificación a nivel de género puede efectuarse a partir del aspecto micro y macroscópico de la bacteria
La identificación a nivel de especie exige el análisis genómico de la mayor parte de las cepas

Tratamiento, prevención y control:
Las infecciones se tratan mediante antibioterapia (p. ej., sulfonamidas o antibióticos con actividad demostrada *¡n vitro)* y el cuidado adecuado de la herida
No se puede evitar la exposición debido a la ubicuidad de las nocardias

BCYE, agartamponado con extracto de levadura de carbón.

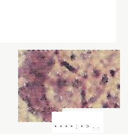








FIGURA **28-2.** Tinción de acidorresistencia de especies de *Nocardia* en una muestra de esputo expectorado. A diferencia de las micobacterias, los miembros del género *Nocardia* no retienen de forma uniforme el colorante («parcialmente acidorresistentes»).

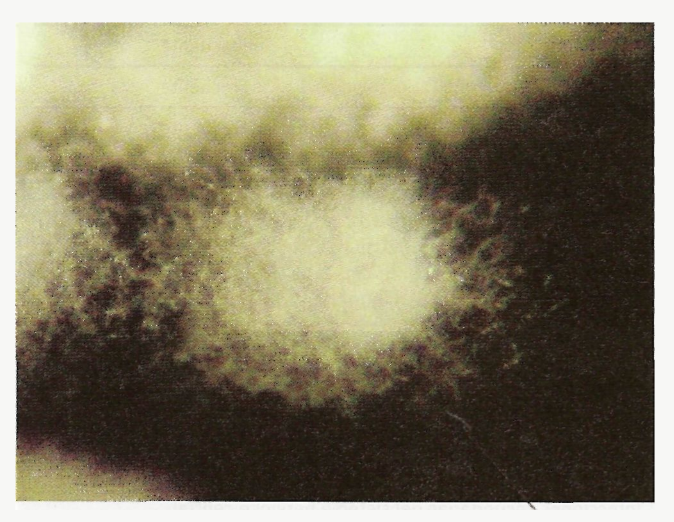


FIGURA 28-3. Hifas aéreas de *Nocardia.*

de utilizar hidratos de carbono y descomponer diversos sustratos (p.ej., adenina, caseína, hipoxantina, xantina, gelatina, urea), así como por sus patrones de sensibilidad antimicrobiana. Recientemente se ha logrado entender las verdaderas relaciones taxonómicas existentes entre los distintos miembros del género a través de las técnicas de secuenciación génica y la hibridación ADN-ADN. El problema puede ilustrarse con el ejemplo siguiente. Anteriormente se consideraba que *Nocardia asteroides* constituía el patógeno humano más frecuente. Hoy en día se reconoce que casi todas sus cepas se habían clasificado incorrectamente, de modo que *N. asteroides* rara vez, si acaso, se asocia a la enfermedad en el ser humano. Se han identificado, aproximadamente, 31 especies de *Nocardia* y alrededor de una tercera parte de ellas se asocia a enfermedad en el ser humano (cuadro 28-4). No obstante, aunque la identificación precisa de estas especies entraña ciertas dificultades, generalmente basta con reconocer que la cepa pertenece al género *Nocardia.*

CUADRO 28-4. Especies de *Nocardia* asociadas a enfermedad en el ser humano

N. abscessus	***N. otitidiscavarium***
N. brasfflensis	***N. paucovorans***
N. brevicatena	***N. pseudobrasitiensis***
N. cyriacigeorgica	***N. transvalensis***
N. facinica	***N. veterana***
N. nova	

PATOGENIA E INMUNIDAD

Las nocardias producen **enfermedad broncopuhnonar** en pacientes inmunodeprimidos y tienen predilección por la diseminación hematógena al sistema nervioso central (SNC) o la piel. Los pacientes con mayor riesgo de padecer la enfermedad son aquellos con deficiencias de linfocitos T producidas por distintos procesos patológicos (p. ej., leucemia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) o un tratamiento inmunosupresor (p. ej., corticosteroides para el trasplante renal o cardíaco o trasplante de médula ósea). La enfermedad pulmonar localizada crónica puede darse en pacientes inmunocompetentes con bronquitis, enfisema, asma, bronquiectasia y proteinosis alveolar. La **nocardiosis cutánea** tiene cuatro presentaciones: micetoma, enfermedad linfocutánea, infección cutánea superficial con formación de abscesos o celulitis y afectación cutánea secundaria tras la diseminación de una localización pulmonar. *Nocardia brasiliensis* suele originar infecciones cutáneas primarias en pacientes inmunocompetentes.

La enfermedad broncopulmonar aparece tras la colonización inicial de las vías respiratorias superiores por inhalación y posterior aspiración de las secreciones orales hacia las vías respiratorias inferiores. La **nocardiosis cutánea primaria** se desarrolla con posterioridad a la inoculación traumática de los microorganismos en los tejidos subcutáneos. Las enfermedades pulmonares y cutáneas se caracterizan por necrosis y formación de abscesos semejantes a los observados en la infección por otras bacterias piógenas. Se pueden producir infecciones crónicas con formación de fístulas, en especial en las, infecciones cutáneas primarias. Aunque se observan «granulos de azufre» (microcolonias pigmentadas de bacterias presentes en el exudado de la herida) en las especies de *Actinomyces,* son infrecuentes en el género *Nocardia* y tan sólo aparecen cuando existe afectación cutánea.

Aunque se ha descrito la producción de toxinas y hemolisinas por las nocardias, no se ha definido la función de estos factores en la enfermedad. Aparentemente, el principal factor asociado a la virulencia sería la capacidad de las cepas patógenas de **evitar su eliminación por los fagocitos.** Cuando estos últimos entran en contacto con bacterias, se produce un aumento repentino de la actividad oxidativa que genera metabolitos tóxicos del oxígeno (como peróxido de hidrógeno y superóxido). Las cepas patógenas de *Nocardia* se protegen por medio de la secreción de catalasa y superóxido-dismuta-

sa. Igualmente, la superóxido-dismutasa asociada a la superficie confiere protección a las bacterias. Las nocardias también pueden sobrevivir y replicarse en el interior de los macrófagos, lo que logran mediante su capacidad de: 1) evitar la fusión del fagosoma-lisosoma (mediada por el **factor *cord);*** 2) evitar la acidificación del fagosoma (por un mecanismo indefinido), y 3) evitar la erradicación mediada por la fosfatasa acida a través de la utilización metabólica de esta enzima como fuente de átomos de carbono.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *Nocardia* son exógenas (es decir, producidas por microorganismos que normalmente no forman parte de la microflora humana, pero pueden encontrarse allí de forma temporal). La presencia ubicua del microorganismo en suelo enriquecido en materia orgánica y el gran número de pacientes inmunodeprimidos de los hospitales se ha traducido en un importante aumento de la enfermedad producida por esta bacteria. El incremento es especialmente notable en los grupos de alto riesgo, como los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los receptores de un trasplante de órgano sólido.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 28-5)

La **enfermedad broncopulmonar** causada por los miembros del género *Nocardia* no se puede distinguir de las infecciones por otros microorganismos, si bien la primera se suele desarrollar con mayor lentitud. Generalmente están presentes signos como tos, disnea y fiebre, aunque no son diagnósticos. Son frecuentes la cavitación y la extensión a la pleura. Aunque el cuadro clínico no sea específico de *Nocardia,* se debe considerar la participación de estos microorganismos en los pacientes inmunodeprimidos aquejados de neumonía con cavitación, en especial en presencia de indicios de diseminación al SNC o a los tejidos subcutáneos.

Las **infecciones cutáneas** pueden ser infecciones primarias (como micetoma, infecciones linfocutáneas, celulitis, abscesos subcutáneos) o bien deberse a la diseminación de los microorganismos desde una infección pulmonar primaria. El **micetoma actinomicótico** es una infección indolora crónica caracterizada por una inflamación subcutánea localizada, supuración y formación de múltiples fístulas. Puede existir afectación de los tejidos conjuntivos, músculos y huesos subyacentes, y las fístulas que drenan suelen desembocar en la superficie cutánea. Varios microorganismos pueden producir un micetoma, aunque *N. brasiliensis* constituye la causa más frecuente en Norte, Centro y Sudamérica. Las **infecciones linfocutáneas** se manifiestan con nodulos cutáneos y ulceraciones a lo largo de los vasos linfáticos y afectación de los ganglios linfáticos regionales. Estas infecciones remedan las infecciones cutáneas producidas por algunas especies de micobacterias y el hongo *Sporothrix schenckii.* Asimismo, *Nocardia* puede originar lesiones ulcerativas crónicas, abscesos subcutáneos y celulitis (figura 28-4).

Hasta un tercio de los pacientes con infecciones por *Nocardia* presenta afectación del SNC, por lo general con formación de abscesos cerebrales únicos o múltiples. La enfermedad se puede manifestar inicialmente como una meningitis crónica.

CUADRO 28-5. Nocardiosis: resúmenes clínicos

Enfermedad broncopulmonar: enfermedad pulmonar indolente con necrosis y formación de abscesos; es frecuente la diseminación al sistema nervioso central o la piel

Micetoma: enfermedad destructiva progresiva crónica que afecta generalmente a las extremidades y se caracteriza por granulomas supurativos, fibrosis y necrosis progresivas y formación de fístulas.

Enfermedad linfocutánea: infección primaria o diseminación secundaria a una localización cutánea; se caracteriza por la formación de un granuloma crónico y nodulos subcutáneos eritematosos y, finalmente, úlceras.

Celulitis y abscesos subcutáneos: formación de úlceras granulomatosas con eritema circundante y afectación mínima o ninguna de los ganglios linfáticos de drenaje

Absceso cerebral: infección crónica acompañada de fiebre, cefaleas y deficiencias locales relacionadas con la localización del absceso(s) de lento crecimiento

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

En los pacientes con afectación pulmonar se deben recoger varias muestras de esputo. La detección microscópica y el aislamiento de *Nocardia* en cultivos de las muestras de sujetos aquejados de enfermedad cutánea o del SNC resultan relativamente sencillos como consecuencia de su distribución homogénea en el tejido y el material de los abscesos. Las delicadas hifas producidas por *Nocardia* al desarrollarse en un tejido remedan a las observadas en *Actinomyces;* no obstante, las nocardias se tiñen mal con la tinción de Gram y suelen ser acidorresistentes (véansefiguras 28-1 y 28-2).

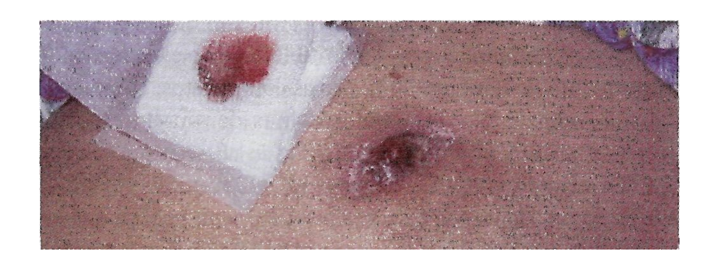


FIGURA 28-4. Lesión cutánea causada por *Nocardia.*

Las nocardias crecen en la mayoría de los medios de laboratorio cuando se incuban en una atmósfera con dióxido de carbono al 5% o 10%, aunque la presencia de estos microorganismos de desarrollo lento se puede ver ensombrecida por la de otras bacterias comensales de crecimiento más rápido. La muestra remitida para el análisis de *Nocardia* se inoculará en medios selectivos cuando exista la posibilidad de contaminación por otras bacterias (p. ej., bacterias orales del esputo). Se han obtenido resultados satisfactorios con el medio empleado para aislar las especies de *Legionella* (agar tamponado con extracto de levadura de carbón, agar BCYE; véase figura 2 8-3). En efecto, este medio se usa para recuperar ambos microorganismos de las muestras pulmonares. *Nocardia* crece algunas veces en los medios utilizados para el aislamiento de micobacterias y hongos; no obstante, este abordaje es menos fiable que el uso de medios bacterianos específicos. Es importante comunicar al laboratorio la sospecha de nocardiosis dado que la mayoría de los laboratorios no incuba de forma sistemática las muestras clínicas durante más de 1 a 3 días. La detección en medios de cultivo de las especies pertenecientes a *Nocardia requiere* un período más prolongado.

La identificación inicial de *Nocardia* no resulta complicada. Los miembros del género se clasifican en un primer momento por la presencia de bacilos filamentosos parcialmente acidorresistentes e hifas aéreas en la superficie de la colonia. Sin embargo, la identificación definitiva a nivel de especie reviste una dificultad mayor. Se ha reconocido la imposibilidad de identificar con precisión la mayoría de las especies mediante pruebas fenotípicas (p. ej., bioquímicas), aunque muchos laboratorios continúan empleándolas. La identificación precisa de casi todas las especies implica el análisis molecular de los genes del ácido ribonucleico (ARN) ribosómico y los genes constitutivos (p. ej., gen de la proteína de *shock* térmico). En la actualidad, estas pruebas se realizan fundamentalmente en laboratorios de referencia o de investigación.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las infecciones por *Nocardia* se tratan por medio de la combinación de antibióticos con una intervención quirúrgica adecuada. Las sulfamidas son los antibióticos de elección en el tratamiento de la nocardiosis. Otros compuestos, como amikacina, imipenem y las cefalosporinas de amplio espectro también poseen una buena actividad *in vitro,* aunque no se ha demostrado aún su eficacia *in vivo.* El tratamiento ha de mantenerse a lo largo de un período de 6 semanas, ya que las nocardias pueden diseminarse y producir una enfermedad significativa desde el punto de vista clínico. Aunque la respuesta clínica es favorable en los pacientes con infecciones localizadas, el pronóstico de los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad diseminada es desfavorable.

Resulta imposible impedir la exposición a las nocardias debido a su ubicuidad. No obstante, la enfermedad broncopulmonar producida por estas bacterias es infrecuente en los individuos inmunocompetentes y las infecciones cutáneas primarias se pueden prevenir mediante el cuidado adecuado de las heridas. Las complicaciones asociadas a la enfermedad diseminada se pueden reducir al considerar la nocardiosis en el diagnóstico diferencial de los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad pulmonar cavitaria e instaurar un tratamiento precoz.

Rhodococcus

El género *Rhodococcus* está formado por bacterias grampositivas con acidorresistencia débil y un aspecto bacilar inicial que posteriormente se transforma en formas cocoides (figura 28-5). Puede observarse una ramificación rudimentaria, aunque no se aprecian las delicadas formas filamentosas ramificadas observadas a menudo en las nocardias. *Rhodococcus equi* es el patógeno humano más importante. Inicialmente, se consideraba que *R. equi* (llamado anteriormente *Corynebacterium equi)* constituía un patógeno animal, especialmente en herbívoros, y rara vez producía enfermedades laborales en los granjeros o los veterinarios. Sin embargo, este microorganismo se ha convertido en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes inmunodeprimidos (por ej., los infectados por el VIH o los receptores de un trasplante). Resulta sorprendente que la mayor parte de los pacientes no haya estado en contacto con animales de pasto ni expuesto a suelo contaminado por estiércol de herbívoros. El incremento de la incidencia de la infección en el ser humano podría relacionarse tanto con el aumento del número de pacientes con enfermedades inmunosupresoras, en especial el SIDA, como con el mayor conocimiento del microorganismo. Es probable que anteriormente muchos aislamientos se hayan pasado por alto o identificado de forma errónea como bacterias corineformes sin relevancia clínica.

Al igual que *Nocardia*, *R. equi* es un microorganismo intracelular facultativo que sobrevive en el interior de los macrófagos y origina una inflamación granulomatosa con formación de abscesos. Se ha identificado un gran número de factores de virulencia, aunque todavía no se conoce con detalle la fisiopatología precisa de las infecciones. Se ha propuesto la participación de una proteína asociada a la virulencia, vapA, en la enfermedad en caballos, pero no se ha determinado aún su función en el ser humano. Los sujetos con reducción de la producción de interferón-y parecen ser incapaces de erradicar la bacteria de las infecciones pulmonares.

Los pacientes inmunodeprimidos presentan de forma característica enfermedad pulmonar invasiva (p. ej., nodulos pulmonares, consolidación, abscesos pulmonares) y con frecuencia se observan indicios de diseminación hematógena a localizaciones distantes (ganglios linfáticos, meninges, pericardio y piel). Los rhodococos producen generalmente infecciones oportunistas en los individuos inmunocompetentes (p. ej., infecciones cutáneas postraumáticas, peritonitis en pacientes con diálisis de larga evolución, endoftalmitis traumática).

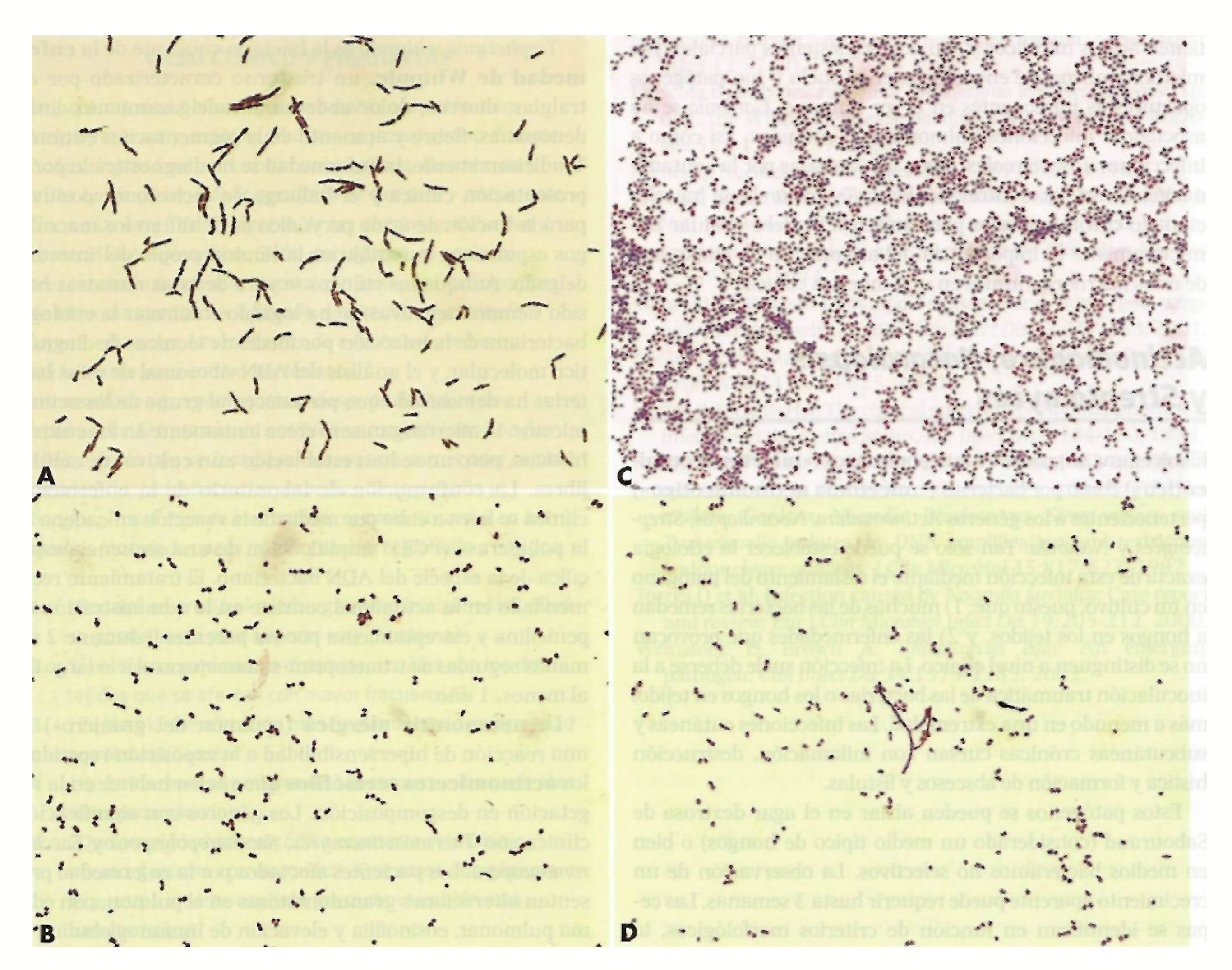


FIGURA 28-5. *Rhodococcus.* A Tinción de Gram tras la incubación de la muestra en un caldo nutritivo durante 4 horas. B. Tinción de Gram tras la incubación de la muestra en un caldo nutritivo durante 18 horas. C. Tinción acidorresistente de los microorganismos cultivados en agar de Middlebrook para micobacterias durante 2 días (obsérvese la escasez de células rojas «acidorresistentes»). D. Tinción de Gram de formas filamentosas ramificadas.

Los rhodococos crecen con facilidad en medios no selectivos incubados aerobiamente, aunque es posible que el pigmento de color salmón o rosado característico no sea evidente hasta pasados 4 días. Generalmente, las colonias son mucoides, si bien pueden observarse también formas secas. Los microorganismos se identifican inicialmente por su lento crecimiento, su morfología macroscópica y microscópica y la capacidad de acidorresistencia débil (en especial, al crecer en medios selectivos para micobacterias). La identificación definitiva a nivel de especie es problemática debido a que el microorganismo es relativamente inerte.

El tratamiento de las infecciones por *Rhodococcus* entraña diversas dificultades. A pesar de que las pruebas *in vitro* y en modelos animales han permitido definir combinaciones específicas de fármacos como eficaces, el éxito del tratamiento de estos procesos ha sido limitado en el ser humano, en especial en los pacientes inmunodeprimidos con bajos recuentos de linfocitos CD4 (mortalidad, 50%) en comparación con los inmunocompetentes (mortalidad, 20%). Actualmente se recomienda administrar antibióticos orales (p. ej., eritromicina, rifampicina, y/o ciprofloxacino) frente a las infecciones localizadas en individuos inmunocompetentes. Las infecciones diseminadas y las infecciones en pacientes inmunodeprimidos deben tratarse con combinaciones de antibióticos intravenosos (p. ej., vancomicina, imipenem, aminoglucósidos, ciprofloxacino, rifampicina y/o eritromicina). No se deben usar las penicilinas ni las cefalosporinas ya que la resistencia a estos fármacos es frecuente en los rhodococos, y es preciso confirmar la eficacia de cualquier antibiótico mediante pruebas *in vitro.*

Gordoma y *Tsukamurella*

Gordonia (anteriormente conocida como *Gordona)* y *Tsukamurella* se clasificaban previamente en el género *Rhodococcus* debido a que son semejantes desde el punto de vista morfológico, con-

tienen ácidos micólicos y son acidorresistentes parciales. Los microorganismos se encuentran en el suelo y son patógenos oportunistas infrecuentes en el ser humano. *Gordonia* se ha asociado a infecciones pulmonares y cutáneas, así como a infecciones nosocomiales, como las causadas por la contaminación de catéteres intravasculares. *Tsukamurella* se ha relacionado con infecciones por catéteres. Se debe evaluar minuciosamente la importancia del aislamiento de cualquiera de estos microorganismos en una muestra clínica.

Actinomadura, Nocardhpsis y *Streptomyces*

El micetoma se produce tanto por hongos **(«micetoma eumicótico»)** como por bacterias **(«micetoma actinomicótico»)** pertenecientes a los géneros *Actinomadura, Nocardiopsis, Streptomyces* y *Nocardia.* Tan sólo se puede establecer la etiología exacta de esta infección mediante el aislamiento del patógeno en un cultivo, puesto que: 1) muchas de las bacterias remedan a hongos en los tejidos, y 2) las enfermedades que provocan no se distinguen a nivel clínico. La infección suele deberse a la inoculación traumática de las bacterias o los hongos en tejido, más a menudo en una extremidad. Las infecciones cutáneas y subcutáneas crónicas cursan con inflamación, destrucción hística y formación de abscesos y fístulas.

Estos patógenos se pueden aislar en el agar dextrosa de Sabouraud (considerado un medio típico de hongos) o bien en medios bacterianos no selectivos. La observación de un crecimiento aparente puede requerir hasta 3 semanas. Las cepas se identifican en función de criterios morfológicos, la composición de la pared celular y los resultados de pruebas bioquímicas selectivas.

El tratamiento eficaz implica el desbridamiento quirúrgico y combinaciones de antibióticos adecuados (p. ej., estreptomicina con trimetoprim-sulfametoxazol o dapsona). Dado que el diagnóstico clínico no es concluyente y los resultados de los cultivos pueden retrasarse 3 o más semanas, es preciso instaurar un tratamiento empírico frente a la infección bacteriana o fúngica. Se deben escoger antibióticos de amplio espectro que dispongan de eficacia frente a los posibles patógenos.

Otros actinomicetos

Dermatophüus, un actinomiceto de vida libre en el suelo, origina infecciones en las personas expuestas a animales infectados o productos animales contaminados (p. ej., trabajadores de mataderos, carniceros, cazadores, granjeros que trabajan con productos lácteos, veterinarios). La enfermedad es una **dermatitis exudativa** con formación de costras que afecta habitualmente a las manos o los pies. El microorganismo es sensible a diversos antibióticos y casi todas las infecciones se tratan con una combinación de penicilina y un aminoglucósido.

Tropheryma whippelü es la bacteria causante de la **enfermedad de Whipple,** un trastorno caracterizado por artralgias, diarrea, dolor abdominal, adelgazamiento, linfadenopatías, fiebre y aumento de la pigmentación cutánea. Tradicionalmente, la enfermedad se ha diagnosticado por la presentación clínica y el hallazgo de inclusiones positivas para la tinción de ácido peryódico de Schiff en los macrófagos espumosos que infiltran la lámina propia del intestino delgado. Aunque los cultivos *in vitro* de estas muestras han sido siempre negativos, se ha logrado confirmar la etiología bacteriana de la infección por medio de técnicas de diagnóstico molecular, y el análisis del ADN ribosomal de estas bacterias ha demostrado que pertenecen al grupo de los actinomicetos. El microorganismo crece lentamente en los cultivos hísticos, pero no se han establecido aún cultivos de células libres. La confirmación de laboratorio de la enfermedad clínica se lleva a cabo por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR): amplificación de una secuencia específica de la especie del ADN bacteriano. El tratamiento recomendado en la actualidad consiste en la administración de penicilina y estreptomicina por vía parenteral durante 2 semanas seguidas de trimetoprim-sulfametoxazol a lo largo de, al menos, 1 año.

La **neumonitis alérgica** («pulmón del granjero») es una reacción de hipersensibilidad a la exposición repetida a los **actinomicetos termófüos** que suelen habitar en la vegetación en descomposición. Los géneros con significación clínica son *Thermoactinomyces, Saccharopolyspora* y *Saccharomonospora.* Los pacientes afectados por la enfermedad presentan alteraciones granulomatosas en el pulmón, con edema pulmonar, eosinofilia y elevación de inmunoglobulina E. El diagnóstico clínico se confirma con la detección en suero de anticuerpos específicos de tipo precipitinas frente a estos agentes.

Bibliografía

Baba T, Nishiuchi Y, Yano I: Composition of mycolic acid molecular species as a criterion in nocardial classification, *Int J Syst Bacteríol* 47:795-801,1997.

Beaman B, Beaman L: *Nocardia* species: Host-parasite relationships, *ClinMicrobiolRev* 7:213-264, 1994.

Chun J, Goodfellow M: A phylogenetic analysis of the genus *Nocardia* with 16S rRNA gene sequences, *Int] Syst Bacteríol* 45:240-245,1995.

Conville PS et al: Identification of *Nocardia* species by restriction endonuclease analysis of an amplified portion of the 16S rRNA gene, *J Clin Microbiol* 38:158-164, 2000.

Conville P, Witebsky F: *Nocardia* and other aerobic Actinomycetes. In *Topley and Wilson's microbiology and microbiol infections,* ed 10, London, 2005.

Giguere S et al: Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein A in intracellular survival and virulence of *Rhodococcus equí, Infecí Immun* 67:3548-3557,1999.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un paciente de 47 años, el cual se había sometido a un trasplante renal y recibido prednisona y azatioprina durante 2 años, ingresó en un hospital universitario. Dos semanas antes había observado la aparición de tos seca y persistente. Cinco días antes de su ingreso, la tos se tornó productiva y apareció dolorpleurítico. El día del ingreso, el paciente presentaba insuficiencia respiratoria leve y las radiografías de tórax mostraban un infiltrado parcheado en el lóbulo superior derecho. Las muestras de esputo se remitieron inicialmente para cultivo bacteriano;
los resultados fueron negativos después de 2 días de incubación. El tratamiento antibiótico con cefalotina no fue eficaz, por lo que se recogieron nuevas muestras para cultivo de bacterias, micobacterias, especies de Legionella *y hongos. Tras 4 días de incubación, se aisló* Nocardia *en los medios inoculados para micobacterias,* Legionella *y hongos.*

1. ¿Por qué no creció el microorganismo inicialmente? ¿Qué se puede hacer para superar este problema?
2. Si el microorganismo se disemina, ¿cuáles son los dos tejidos que se afectan con mayor frecuencia?
3. ¿Cuál es la presentación más frecuente de la enfermedad por *N. brasiliensis'?*
4. ¿Qué enfermedad produce *Rhodococcus* en los pacientes inmunodeprimidos?
5. ¿Qué propiedad microscópica comparte este último microorganismo con *Nocardia?* ¿Qué otros dos géneros expuestos en este capítulo presentan también esta característica?
6. ¿Qué bacterias producen micetoma? ¿Cuál es la causa más común en EE.UU.?

Johnson D, Burke C: *Rhodococcus equi* pneumonía, *Semin Respir* Infecí 12:57-60, Í997.

La Scola B et al: Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus, *IntJ System Evol Microbiol* 51:1471-1479, 2001.

LernerP: Nocardiosis, *Clin Infecí Dis* 22:891-905,1996.

MarthT, Raoult D: Whipple's disease, *Lancet* 361:239-246, 2003.

McNeil M, Brown J: The medically important aerobio actinomycetes: Epidemiology and microbiology, *Clin Microbiol Rev* 7:357-417,1994.

Midwald M, Relman D: Whipple's disease and *Tropheryma whippelii:* Secrets slowly revealed, *ClinlnfectDis* 32:457-463, 2001.

Raoult D et al: Cultivation of the bacillus of Whipple's disease, *N EnglJMed* 342:620-625, 2000.

Smego RA, Gallis HA: The clinical spectrum of *Nocardia brasiliensis* infection in the United States, *RevInfectDis* 6:164-180,1984.

Steingrube V et al: Rapid identiflcation of clinically signiflcant species and taxa of aerobic actinomycetes, including *Actinomadura, Gordona, Nocardia, Rhodococcus, Streptomyces,* and *Tsukamurella* isolates, by DNA amplification and restriction endonuclease analysis, / *Clin Microbiol* 35:817-822, 1997.

Torres O et al: Infection caused by *Nocardia farcinica:* Case report andreview, *Eur* / *Clin Microbiol Infecí Dis* 19:205-212, 2000.

Weinstock D, Brown A: *Rhodococcus equi:* An emerging pathogen, *Clin Infecí Dis* 34:1379-1385, 2002.

CAPITULO 29

Mycobacterium

El género *Mycobacterium* (cuadro 29-1) está formado por bacilos aerobios inmóviles y no esporulados con un tamaño de 0,2 a 0,6 x 1 a 10 \im. En algunos casos, estos bacilos forman filamentos ramificados; sin embargo, estos pueden romperse con facilidad. La pared celular es rica en lípidos, lo que hace que su superficie sea hidrofóbica y confiere a las micobacterias resistencia frente a muchos desinfectantes y frente a las tinciones habituales de laboratorio. Cuando han sido teñidos, los bacilos tampoco se pueden decolorar con las soluciones acidas, motivo por el que reciben el nombre de **bacilos acidorresistentes.** Debido a que la pared celular de las micobacterias es compleja y a que este grupo de microorganismos es exigente desde el punto de vista nutricional, la mayoría de las micobacterias crecen lentamente y se dividien cada 12 a 24 horas. El aislamiento de los microorganismos de crecimiento lento (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare* [complejo *Mycobacterium avium], Mycobacterium kansasii)* puede necesitar entre 3 y 8 semanas de incubación, mientras que las micobacterias que «crecen rápidamente» (p. ej., *Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium abscessus)* necesitan una incubación de al menos 3 días. *Mycobacterium leprae,* el agente etiológico causante de la lepra, no crece en cultivos acelulares.

Las micobacterias continúan siendo una causa muy importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en los países con recursos sanitarios limitados. En la actualidad, se han identificado aproximadamente 100 especies de micobacterias, muchas de las cuales están asociadas a enfermedad en el ser humano (tabla 29-1). A pesar de la abundancia de especies micobacterianas, los grupos o especies que se enumeran a continuación causan la mayor parte de las infecciones en el ser humano: M. *tuberculosis, M. leprae,* complejo *M. avium, M. kansasii, M. fortuitum, M. chelonae* y M. *abscessus.*

Fisiología y estructura de las micobacterias

Las bacterias se clasifican en el género *Mycobacterium* en función de: 1) su capacidad de acidorresistencia; 2) la presencia de ácidos micólicos con 60 a 90 átomos de carbono que se escinden por pirólisis en esteres metilo de ácidos grasos de C22 y C26, y 3) un elevado contenido (61%-71%) de guanosina + citosina (G + C) en su ácido desoxirribonucleico (ADN). Aunque otras especies de bacterias pueden ser acidorresistentes (p. ej., *Nocardia, Rhodococcus, Tsukamurella, Gordonia),* se tiñen con menor intensidad (acidorresistencia parcial) y las cadenas de sus ácidos micólicos son más cortas.

Las micobacterias poseen una pared celular compleja y rica en lípidos (figura 29-1). Esta pared celular es la responsable de muchas de las propiedades características de las bacterias (p. ej., su acidorresistencia, crecimiento lento, resistencia a detergentes, resistencia a los antibióticos antibacterianos frecuentes, antigenicidad, formación de agregados). La estructura básica de la pared celular es característica de las bacterias grampositivas: una membrana citoplásmica interna cubierta con una gruesa capa de peptidoglucanos y carente de membrana externa. No obstante, la estructura de la pared celular micobacteriana es notablemente más compleja que la de cualquier otra bacteria grampositiva. En la membrana plasmática se anclan proteínas, manósido de fosfatidilinositol y lipoarabinomanano (LAM). El LAM presenta una relación funcional con los liposacáridos O antigénicos presentes en otras bacterias. La capa de peptidoglucano forma el esqueleto básico al que se unen los arabinogalactanos, unos polisacáridos ramificados formados por D-arabinosa y D-galactosa. El residuo terminal de D-arabinosa se esterifica para dar lugar a ácidos micólicos hidrofóbicos de alto peso molecular a los que se anclan moléculas de glucolípidos de superficie. También se detectan otros lípidos, glucolípidos y peptido-

CUADRO 29-1. 1Wicobacterias relevantes

Microorganismo	Origen histórico
Mycobacterium	*myces,* hongo; *bakterium,* pequeña varilla (bacilo semejante a un hongo)
NI. abscessus	*abscessus,* relativo a los abscesos (origina la formación de abscesos)
M. av'tum	*avis,* relativo a las aves (provoca una enfermedad tuberculoide en las aves)
NI. chelonae	*chelone,* tortuga
M. fortuitum	*fortuitum,* fortuito, accidental (en referencia a su papel como patógeno oportunista)
NI. haemophilum	*haema,* sangre; *philos,* amante (amante de la sangre; en referencia a la necesidad de sangre o hemina para su desarrollo *in vitro)*
NI. intracellulare	*intra,* interior; *celia,* pequeña habitación (en el interior de las células; en referencia a la localización intracelular de esta micobacteria)
NI. kansasii	*kansasii,* oriundo de Kansas (donde se aisló por primera vez el microorganismo)
NI. leprae	*lepra,* relativo a la lepra (causante de lepra)
NI. marinum	*marinum,* relativo al mar (bacteria asociada a agua dulce y agua salada contaminadas)
NI. tuberculosis	*tuberculum,* pequeña tumefacción o tubérculo; *osis,* caracterizado por (caracterizado por tubérculos; en referencia a la formación de tubérculos en los pulmones de los pacientes infectados)

iwmsyBtUMMttSMmKS^MmmHmt

TABLA 29-1. Clasificación de micobacterias patógenas seleccionadas para el ser humano

Microorganismo	Patogenicidad	Frecuencia en EE.UU.
Grupos no clasificados por Runyon		
NI. tuberculosis	Patógeno estricto	Frecuente
NI. leprae	Patógeno estricto	Infrecuente
NI. africanum	Patógeno estricto	Rara
NI. bovis	Patógeno estricto	Rara
NI. bovis (cepa BCG)	Patógeno ocasional	Rara
Grupo 1 de Runyon (fotocromógenos de crecimiento lento)		
M. kansasii	Generalmente patógeno	Frecuente
NI. marinum	Generalmente patógeno	Infrecuente
NI. simiae	Generalmente patógeno	Infrecuente
Grupo II de Runyon (escotocromógenos de crecimiento lento)		
NI. szulgai	Generalmente patógeno	Infrecuente
NI. scrofulaceum	Patógeno ocasional	Infrecuente
NI. xenopi	Patógeno ocasional	Infrecuente
Grupo III de Runyon (no cromógenos de crecimi¡ento lento)		
Complejo *NI. avium*	Generalmente patógeno	Frecuente
NI. genavense	Generalmente patógeno	Infrecuente
M. haemophilum	Generalmente patógeno	Infrecuente
M. malmoense	Generalmente patógeno	Infrecuente
NI. ulcerans	Generalmente patógeno	Infrecuente
Grupo IV de Runyon (crecimiento rápido)		
NI. abscessus	Patógeno ocasional	Frecuente
NI. chelonae	Patógeno ocasional	Frecuente
NI. fortuitum	Patógeno ocasional	Frecuente
NI. mucogenicum	Patógeno ocasional	Infrecuente

glucolípidos. Los componentes lipidíeos representan el 60% del peso de la pared celular. A lo largo de las capas de la pared celular se intercalan proteínas transportadoras y porinas, las cuales constituyen el 15% del peso de la misma. Las proteínas constituyen antígenos importantes a nivel biológico ya que estimulan la respuesta inmunitaria celular del paciente frente a la infección. Se usan preparaciones parcialmente purificadas de estos derivados proteicos **(derivados proteicos purificados o PPD)** como pruebas de reactividad cutánea para determinar la exposición a M. *tuberculosis.* Se han empleado preparaciones similares de otras micobacterias como reactivos específicos cutáneos.

Las características de crecimiento y morfológicas de las colonias se utilizan en la identificación preliminar de las micobacterias. Como se ha expuesto previamente, M. *tuberculosis* y otras especies relacionadas (conocidas como complejo *M. tuberculosis)* son bacterias de crecimiento lento. Las colonias de estas bacterias no están pigmentadas o tienen un color beis (figura 29-2). Runyon clasificó las restantes especies micobacterianas («micobacterias no tuberculosas» o MNT) en cuatro grupos en función de su velocidad de crecimiento y su capacidad de producir pigmentos en presencia o ausencia de luz. Las micobacterias pigmentadas producen **carotenoides amarillos** intensos. Los microorganismos fotocromogénicos (grupo I de Runyon) generan estos pigmentos únicamente después de la exposición a la luz (figura 29-3), mientras que los microorganismos escotocromogénicos (grupo II de Runyon) fabrican pigmentos tanto en la oscuridad como en la luz. Las MNT no pigmentadas de lento crecimiento se clasifican en el grupo III de Runyon, mientras que las micobacterias de crecimiento relativamente rápido se clasifican en el grupo IV de Runyon. Tradicionalmente, la **clasificación de Runyon** ha constituido un esquema de clasificación útil para organizar los distintos grupos de especies clínicamente importantes (véase tabla 29-1), en especial en los casos en los que la detección y la identificación de las micobacterias en el laboratorio requeriría un plazo comprendido entre semanas y meses. Sin embargo, los métodos empleados en este momento para la detección e identificación rápida de micobacterias han restado importancia a este sistema de clasificación. No obstante, nunca se debería confundir una micobacteria pigmentada o de crecimiento rápido con M. *tuberculosis.*

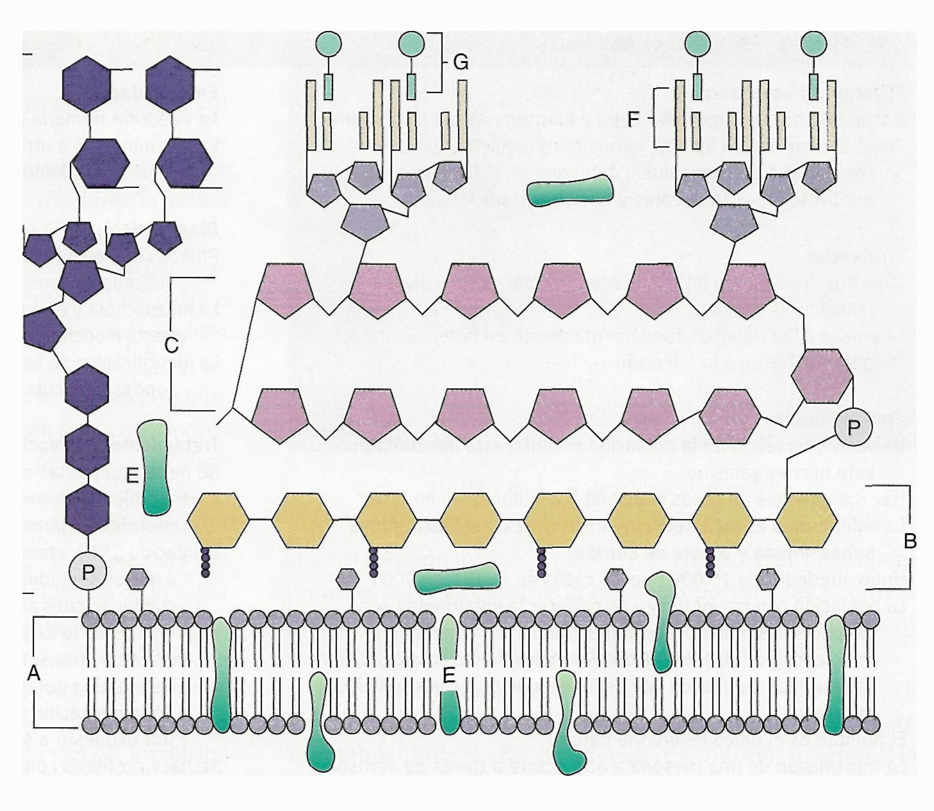


FIGURA 29-1. Estructura de la pared celular micobacteriana. Consta de (A) membrana plásmica, (B) peptidoglucano, (C) arabinogalactano, (D) lipoarabinomanano con cabeza de mañosa, (E) proteínas asociadas a la membrana plasmática y a la pared celular, (F) ácidos micólicos y (G) moléculas de glucolípidos de superficie asociados a los ácidos micólicos. (Modificado de Karakousis et al: *Cell Microbiol* 6:105-116, 2004.)





FIGURA 29-2. Colonias de *Mycobacterium tuberculosis* en agar de Lbwenstein-Jensen después de 8 semanas de incubación. (Tomado de Barón EJ, Peterson tR, Finegold SM: *Bailey and Scott's diagnostic microbiology,* ed 9, St Louis, 1994, Mosby.)

F1GURA 29-3. Colonias de *Mycobacterium kansasii* en agar de Middlebrook después de 1 día de exposición a la luz.

i

Mycobacterium tuberculosis (cuadro 29-2)

PATOGENIA E INMUNIDAD

M. *tuberculosis* es un patógeno intracelular capaz de producir infecciones de por vida. No se conoce aún la compleja existencia intracelular de esta bacteria, pero se está aclarando con lentitud. En el período de exposición, M. *tuberculosis* ingresa en las vías respiratorias y las diminutas partículas infecciosas alcanzan los alvéolos, y son digeridas por los macrófagos alveolares. A diferencia de la mayor parte de las bacterias fagocitadas, M. *tuberculosis* impide la fusión del fagosoma con los lisosomas (al inhibir la molécula de unión específica, el antígeno endosomal específico 1 [EEA1]). No obstante, el fagosoma es capaz de fusionarse a otras vesículas intracelulares para facilitar el acceso del patógeno a nutrientes y su proceso de replicación intravacuolar. Las bacterias fagocitadas también pueden eludir la destrucción mediada por los macrófagos con la formación de intermediarios reactivos del nitrógeno creados entre el óxido nítrico y los aniones superóxido al catabolizar catalíticamente los oxidantes generados.

CUADRO 29-2. Resumen de *Mycobacteríum tuberculosis*

Fisiología y estructura:
Bacilo aerobio, grampositivo débil y fuertemente acidorresistente
Pared celular rica en lípidos, lo que hace al microorganismo resistente a desinfectantes, detergentes, antibióticos antibacterianos frecuentes y tinciones tradicionales

Virulencia:
Capaz de crecimiento intracelular en los macrófagos alveolares inactivados
ta enfermedad depende fundamentalmente de la respuesta del anfitrión frente a la infección

Epidemiología:
Universal; un tercio de la población mundial está infectada por este microorganismo
Hay 8,8 millones de casos cada año y 2 millones de muertes
ta enfermedad es más frecuente en el sudeste asiático, África subsahariana y el este de Europa
Hubo alrededor de 15.000 nuevos casos en EE.UU. en 2003
ta población con mayor riesgo de padecer la enfermedad son los pacientes inmunodeprimidos (fundamentalmente los infectados por VIH), los alcohólicos y los adictos a drogas, los vagabundos y aquellos que están expuestos a otros individuos infectados
El hombre es el único reservorio natural
ta transmisión de una persona a otra ocurre a través de aerosoles infectados

Enfermedades:
ta infección primaria es pulmonar
ta diseminación a otras localizaciones ocurre fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos o no tratados

Diagnóstico:
Prueba cutánea de tuberculina y prueba QuantiFERON-TB son indicadores sensibles de la exposición al microorganismo
ta microscopía y el cultivo son sensibles y específicos, ta detección directa mediante sondas moleculares es relativamente insensible
ta identificación se basa con mayor frecuencia en la utilización de sondas moleculares específicas de especie

Tratamiento, prevención y control:
Se necesitan pautas con múltiples fármacos y cursos de tratamiento prolongados para prevenir la aparición de cepas resistentes a fármacos
Isoniacida (INH), etambutol, piracinamida y rifampicina durante 2 meses seguidos de 4 a 6 meses de INH y rifampicina u otras combinaciones alternativas de antimicrobianos
ta profilaxis de la exposición a la tuberculosis puede incluir INH durante 9 meses, rifampicina durante 4 meses, o rifampicina y piracinamida durante 2 meses, ta piracinamida y el etambutol o el levofloxacino se utilizan durante 12 meses después de estar expuesto a *M. tuberculosis* multirresistente
Se hace profilaxis con BCG en los países endémicos
El control de la enfermedad se hace con vigilancia activa, medidas profilácticas y terapéuticas y un control exhaustivo de cada caso

Aunque los macrófagos alveolares inician el proceso de fagocitosis, los macrófagos circulantes y los linfocitos son atraídos hasta los focos de infección por las bacterias, los restos celulares y los factores quimiotácticos propios del organismo anfitrión (p. ej., el componente C5a del complemento). La característica histológica de este foco es la formación de **células gigantes multinucleadas** a partir de los macrófagos fusionados, conocidas también como **células de Langhans.** Los macrófagos infectados se pueden diseminar también durante la fase inicial de la enfermedad a los ganglios linfáticos locales, así como al torrente circulatorio y a otros tejidos (p. ej., la médula ósea, bazo, ríñones, sistema nervioso central).

Los signos histológicos de la infección por micobacterias son principalmente los componentes de la respuesta del organismo anfitrión a la infección, en mayor medida que los factores de virulencia específicos producidos por las micobacterias. La replicación intracelular de las micobacterias estimula tanto a los liníbcitos T cooperadores *(helper)* (CD4+) como a los linfocitos T citotóxicos (CD8+). La activación de los linfocitos CD4+ lleva a la producción de anticuerpos, pero esta respuesta no es eficaz en el control de la infección por micobacterias puesto que las bacterias se encuentran protegidas en su localización intracelular. Los linfocitos T liberan también interferón-y y otras citocinas que activan a los macrófagos. Los macrófagos activados pueden engullir y eliminar las micobacterias. Los linfocitos T citotóxicos pueden lisar también a las células fagocíticas con las bacterias en replicación, lo que permitiría la fagocitosis y la destrucción de las bacterias por parte de las células fagocíticas activadas.

Si cuando los macrófagos son estimulados hay sólo una pequeña carga antigénica, las bacterias se destruyen con daño tisular mínimo. Sin embargo, cuando la concentración bacteriana es elevada, la respuesta inmunitaria celular da lugar a la necrosis tisular. Muchos factores del anfitrión están implicados en este proceso, como la toxicidad de las citocinas, la activación local de la cascada del complemento, la isquemia y la exposición a enzimas hidrolíticas generadas por los macrófagos y a productos intermedios reactivos del oxígeno. No se conoce ninguna toxina o enzima micobacteriana que se asocie a la destrucción tisular.

La eficacia de la destrucción bacteriana se relaciona en parte con el tamaño del foco de la infección. Las colecciones localizadas de macrófagos activados **(granulomas)** evitan posterior diseminación de las bacterias. Estos macrófagos pueden penetrar en los granulomas pequeños (menores de 3 mm) y destruir a los microorganismos que se encuentran en su interior. Sin embargo, los granulomas más grandes o caseosos se encapsulan con fibrina y protegen eficazmente a las bacterias de la eliminación producida por los macrófagos. Las bacterias pueden permanecer latentes en esta fase o se pueden reactivar algunos años más tarde, cuando disminuye la respuesta inmunitaria del paciente como consecuencia de la edad o por una enfermedad o un tratamiento inmunosupresor. Este es el motivo de que la enfermedad pueda no desarrollarse hasta etapas tardías de la vida en pacientes expuestos a M. *tuberculosis*.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la tuberculosis se puede producir en primates y en animales de laboratorio como las cobayas, el ser humano constituye el único reservorio natural. La enfermedad se transmite por contacto estrecho de una persona con otra mediante la inhalación de aerosoles infecciosos. Las partículas grandes quedan atrapadas en las superficies mucosas y son eliminadas por la acción de los cilios del árbol respiratorio. Sin embargo, las partículas pequeñas que contienen uno a tres bacilos tuberculosos pueden llegar hasta los alvéolos y comenzar una infección.

En 2002 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 2000 millones de personas, una tercera parte de la población mundial, presentaba una infección por M. *tuberculosis.* Ese año se produjeron 8,8 millones de nuevos casos y 2 millones de muertes por este patógeno, y la incidencia más alta de la enfermedad correspondía al sudeste asiático, el África subsahariana, y el este de Europa. En EE.UU., la incidencia de la tuberculosis ha disminuido de manera constante desde el año 1992. En 2003 se refirieron menos de 15.000 casos y más de la mitad de las infecciones tuvieron lugar en extranjeros.

Otros grupos de población con riesgo elevado de enfermedad por M. *tuberculosis* son las personas «sin techo», los alcohólicos, los drogadictos, los reclusos y los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Puesto que es difícil erradicar la enfermedad en estos pacientes, la diseminación de la infección a otros grupos de población, como los profesionales sanitarios, constituye un importante problema de salud. Esta circunstancia es especialmente cierta en los casos de M. *tuberculosis* mutirresistente, ya que los pacientes que reciben un tratamiento inadecuado pueden constituir un foco de infección durante periodos de tiempo prolongados.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Aunque la tuberculosis puede afectar a cualquier órgano, la mayoría de las infecciones en pacientes inmunocompetentes están restringidas a los pulmones. El foco pulmonar inicial se encuentra en los campos pulmonares medios o inferiores, donde los bacilos tuberculosos se pueden multiplicar libremente. Se activa la inmunidad celular del anfitrión, y cesa la replicación de las micobacterias en la mayoría de los pacientes entre 3 y 6 semanas después de la exposición al microorganismo. Alrededor del 5% de los pacientes expuestos a *M. tuberculosis* evoluciona hasta desarrollar una enfermedad activa a lo largo de los 2 años siguientes, y entre un 5% y 10% desarrolla la enfermedad en una fase posterior.

La probabilidad de que la infección progrese a una enfermedad activa depende tanto de la dosis infecciosa como del estado inmunológico del paciente. Por ejemplo, alrededor del 10% de los pacientes infectados por VIH y bajo recuento de linfocitos T CD4 desarrolla enfermedad activa durante el año siguiente a la exposición en comparación con el 10% de riesgo de enfermedad durante toda la vida en los pacientes VIH negativos. En los sujetos con una infección por VIH, la enfermedad suele aparecer antes del inicio de otras infecciones oportunistas, se disemina con frecuencia dos veces mayor a localizaciones extrapulmonares y puede conducir rápidamente a la muerte.

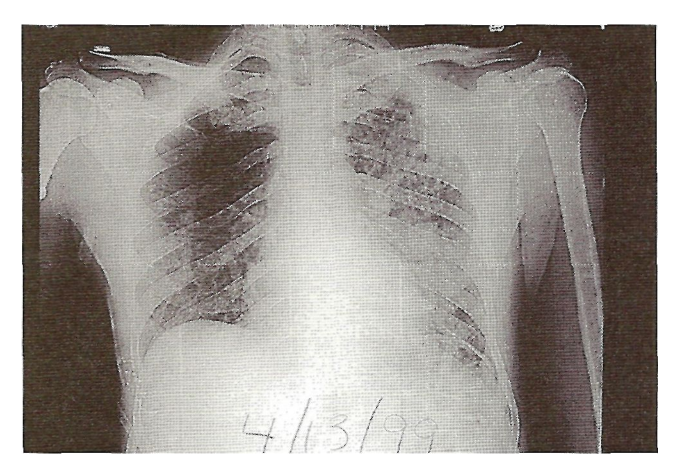


FIGURA 29-4. Tuberculosis pulmonar.

Los signos y síntomas clínicos de la tuberculosis son el reflejo de la localización de la infección y la enfermedad primaria normalmente se restringe a las vías respiratorias inferiores. La enfermedad tiene un comienzo insidioso. Los pacientes suelen tener síntomas inespecíficos como malestar general, adelgazamiento, tos y sudoración nocturna. El esputo puede ser escaso o hemoptísico y purulento. La producción de esputos hemoptísicos se asocia a la destrucción tisular (enfermedad cavitada). El diagnóstico clínico se apoya en: 1) indicios radiológicos de enfermedad pulmonar (figura 29-4); 2) resultados positivos en la prueba de reactividad cutánea, y 3) detección en el laboratorio de micobacterias al microscopio o en cultivo. En los pacientes con enfermedad activa, como neumonitis o formación de abscesos y cavitación, suelen estar afectados los dos lóbulos superiores o tan sólo uno de ellos.

Como se ha comentado previamente, la tuberculosis extrapulmonar puede ser el resultado de la diseminación hematógena de los bacilos durante la fase inicial de multiplicación. Puede no haber indicios de enfermedad pulmonar en pacientes con tuberculosis diseminada (miliar).

Mycobacteríum leprae (cuadro 29-3)

PATOGENIA E INMUNIDAD

La lepra (conocida también como **enfermedad de Hansen)** aparece como consecuencia de la infección por M. *leprae.* Al igual que las manifestaciones clínicas de la infección por M. *tuberculosis,* las manifestaciones clínicas de la lepra dependen de la reacción inmunitaria del paciente frente a las bacterias. La lepra se manifiesta con lepra lepromatosa o lepra tuberculoide, existiendo también formas intermedias. Los pacientes aquejados de **lepra tuberculoide** muestran una importante reac-

CUADRO 29-3. Resumen de *Mycobacteríum leprae*

Fisiología y estructura:
Bacilos débilmente grampositivos y fuertemente acidorresistentes
Pared celular rica en lípidos
No se puede cultivar en medios artificiales
El diagnóstico se hace con pruebas cutáneas específicas (forma tuberculoide de la enfermedad) o con tinciones de ácido alcohol (forma lepromatosa)

Virulencia:
Capaz de crecimiento ¡ntracelular
Enfermedad como respuesta del anfitrión a la infección

Epidemiología:
Más de 620.000 nuevos casos referidos en el año 2002, la mayor parte de ellos en India, Nepal y Brasil
Durante ese mismo período se registraron 96 casos en EE.UU.
La forma lepromatosa de la enfermedad, pero no la tuberculoide, es muy infecciosa
La transmisión ocurre de una persona a otra mediante contacto directo o inhalación de aerosoles infecciosos
Los individuos en contacto estrecho con los pacientes que tienen lepra lepromatosa son los que presentan más riesgo

Enfermedades:
Forma tuberculoide de lepra
Forma lepromatosa de lepra

Diagnóstico:
La microscopía es sensible en la lepra lepromatosa, pero no en la forma tuberculoide
Se necesitan pruebas cutáneas para confirmar la lepra tuberculoide
El cultivo carece de utilidad

Tratamiento, prevención y control:
La forma tuberculoide se trata con rifampicina y dapsona durante 6 meses; a esta pauta se añade clofacimina para el tratamiento de la forma lepromatosa durante, al menos, 12 meses
La enfermedad se controla con el diagnóstico y el tratamiento precoz de las personas infectadas

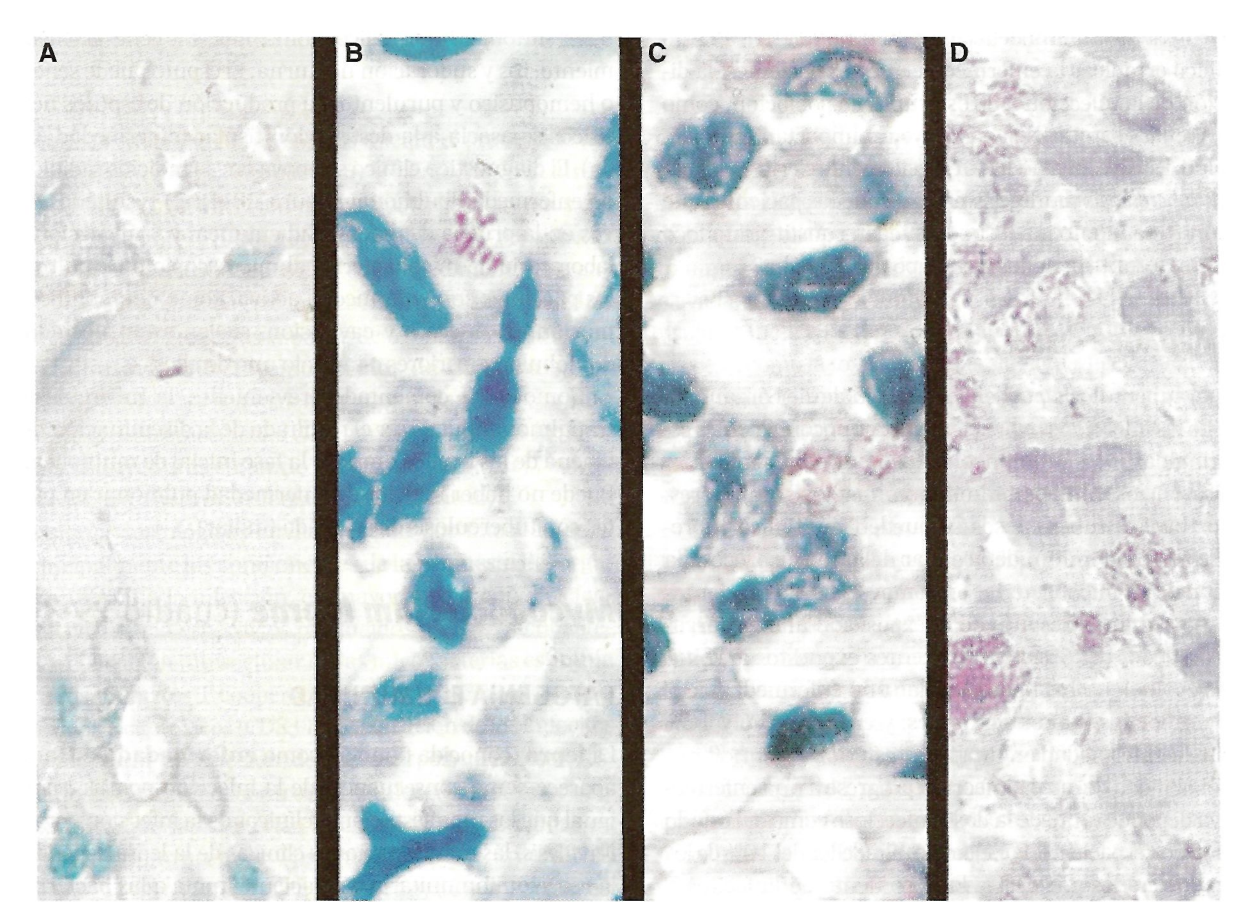


FIGURA 29-5. Tinciones de acidorresistencia de biopsias cutáneas procedentes de pacientes con (A) lepra tuberculoide, (B) lepra dimorfa tuberculoide, (C) lepra dimorfa lepromatosa y (D) lepra lepromatosa. Obsérvese que se produce un incremento de la concentración bacteriana desde la forma tuberculoide hasta la lepromatosa.

TABLA 29-2. Manifestaciones clínicas e ¡nmunológicas de la lepra		
Características	**Lepra tuberculoide**	**Lepra lepromatosa**
Lesiones cutáneas	Escasas placas eritematosas o hipopigmentadas con centros planos y bordes elevados y bien definidos; afectación de los nervios periféricos con pérdida completa de la sensibilidad; aumento de tamaño visible de los nervios	Muchas máculas, pápulas y nodulos eritematosos; gran destrucción de los tejidos (p. ej., cartílago nasal, huesos, orejas); afectación nerviosa difusa con pérdida sensitiva parcheada; los nervios no presentan hipertrofia
Anatomía patológica	Infiltración de linfocitos alrededor de un centro de células epiteliales; presencia de células de Langhans; se ven pocos o ningún bacilo acidorresistente	Predominio de macrofagos «espumosos», pocos linfocitos; no hay células de Langhans; numerosos bacilos acidorresistentes en las lesiones cutáneas y de los órganos internos
Infectividad	Baja	Alta
Respuesta inmune		
Hipersensibilidad retardada	Reactividad a la lepromina	Ausencia de reactividad con la lepromina
Valor de ¡nmunoglobulinas	Normal	Hipergammaglobulinemia
Eritema nodoso	Ausente	Generalmente presente

ción inmunitaria celular, pero una respuesta humoral débil. Los tejidos infectados presentan de forma característica numerosos linfocitos y granulomas, pero un número relativamente bajo de bacterias (figura 29-5; tabla 29-2). Al igual que en las infecciones por *M. tuberculosis* en pacientes inmunocompetentes, las bacterias producen citocinas (p. ej., interferón y, interleucina 2) que intervienen en la activación de los macrofagos, la fagocitosis y la eliminación de los bacilos.

Sin embargo, los pacientes con **lepra lepromatosa** (enfermedad multibacilar de Hansen) desarrollan una importante respuesta humoral, pero también una deficiencia específica en la respuesta celular frente a los antígenos de M. *leprae.* Por tanto, habitualmente se observa un gran número de bacterias en los macrofagos dérmicos y en las células de Schwann de los nervios periféricos. Como era de esperar, es la forma más infecciosa de lepra.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 19 8 5, la prevalencia global de la lepra se ha reducido en casi el 90%. La enfermedad era endémica en 122 países ese año, mientras que en 2003 lo era en 10 países de África, Asia y Latinoamérica. La OMS ha referido que durante el año 2003 se registraron 620.672 nuevos casos de lepra. Los países con la mayor prevalencia de la enfermedad fueron India, Nepal y Brasil. La lepra es una entidad infrecuente en EE.UU., donde se registraron 96 casos en 2002. La mayoría de los casos ocurren en California, Texas y Hawai, y lo hacen fundamentalmente en inmigrantes procedentes de México, Asia, África y las islas del Pacífico. Es interesante señalar que la lepra es endémica en los armadillos de Texas y de Louisiana, produciendo una enfermedad parecida a la forma muy infecciosa de lepra lepromatosa en el ser humano. Por tanto, los armadillos representan un potencial foco endémico en EE.UU.

La lepra se transmite por el contacto de una persona con otra. Aunque no se conoce cuál es la vía de infección más importante, se cree que M. *leprae* se disemina por medio de la inhalación de aerosoles infecciosos o a través de contacto cutáneo con secreciones respiratorias y exudados de las heridas. En las secreciones nasales de los pacientes con lepra lepromatosa se hallan numerosos M. *leprae.*

M. leprae no puede crecer en cultivos acelulares. Por tanto, la confirmación de laboratorio de la lepra requiere hallazgos anatomopatológicos compatibles con la enfermedad clínica acompañados de la reactividad a las pruebas cutáneas o la presencia de bacterias acidorresistentes en las lesiones.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La lepra representa una infección crónica que afecta a la piel y los nervios periféricos. El abanico de afectación tisular se ve determinado por el estado inmunitario del organismo anfitrión, como se ha indicado anteriormente (véase tabla 29-2). La forma tuberculoide (figura 29-6) es más leve y se caracteriza por la presencia de máculas hipopigmentadas en la piel. La forma lepromatosa (figura 29-7) se asocia a lesiones cutáneas desfigurantes, nodulos, placas, engrasamiento dérmico y afectación de la mucosa nasal.

Complejo *Mycobacteríum avium* (cuadro 29-4)

El complejo M. *avium* engloba dos especies micobacterianas: *M. avium* y *M. intracellulare.* Cuando se describieron inicialmente, la diferenciación de ambos microorganismos a través de pruebas bioquímicas resultaba complicada, por lo que se incluyeron en el complejo de M. *avium* (MAC, término empleado en la actualidad). Ambas especies son capaces de producir enfermedad en pacientes inmunodeprimidos, mientras que la afección en pacientes infectados por VIH se debe sobre todo a *M. avium.* Estas especies son ubicuas y están presentes en el



FIGURA29-6. Lepra tuberculoide. Las lesiones tuberculoides iniciales se caracterizan por la presencia de máculas insensibles con hipopigmentación. (Tomado de Cohén J, Powderly WB: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

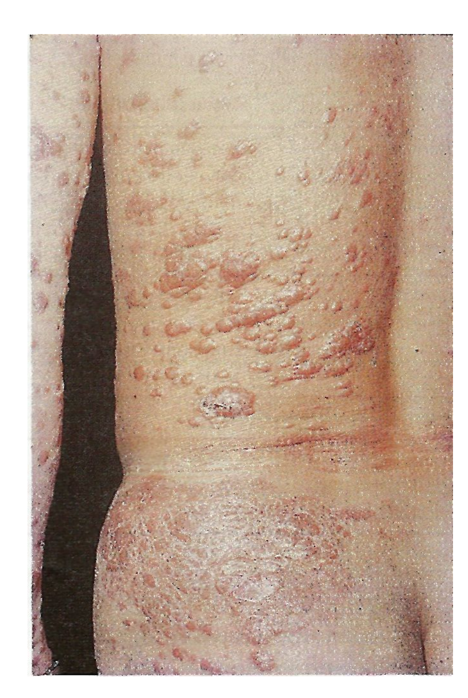


FIGURA 29-7. Lepra lepromatosa. Infiltración difusa de la piel por numerosos nodulos de tamaño variable, cada uno de los cuales contiene un gran número de bacterias. (Tomado de Cohén J, Powderly WB: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

CUADRO 29-4. Resumen del complejo *Mycobacterium avium*

Fisiología y estructura:
Bacilos débilmente grampositivos y fuertemente ácidorresistentes
Pared celular rica en lípidos

Virulencia:
Capaces de crecimiento intracelular
La enfermedad depende fundamentalmente de la respuesta del anfitrión

Epidemiología:
Distribución universal, pero la enfermedad se ve con más frecuencia en los países donde la tuberculosis es menos frecuente
Se adquiere fundamentalmente a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados; se cree que la inhalación de aerosoles infectados juega un papel menor en la transmisión
Los pacientes con más riesgo de padecer la enfermedad son aquellos que están inmunodeprimidos (especialmente los pacientes con SIDA) y los que tienen enfermedades pulmonares de larga evolución

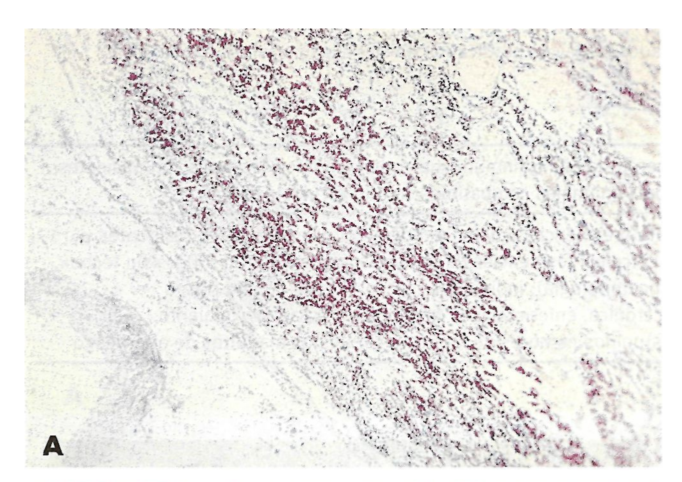
Enfermedades:
Colonización asintomática
Enfermedad pulmonar crónica localizada
Infiltrados Ungulares o del lóbulo medio con aspecto nodular y bronquiectasia en ancianas
Nodulo pulmonar solitario
Enfermedad diseminada, principalmente en pacientes con SIDA

Diagnóstico:
La microscopía y el cultivo son sensibles y específicos

Tratamiento, prevención y control:
Las infecciones se tratan durante períodos prolongados con claritromicina o acitromicina combinadas con etambutol y rifabutina
La profilaxis en los pacientes con SIDA que tienen un número bajo de células CD4+ consiste en claritromicina, acitromicina o rifabutina
La profilaxis antibiótica ha disminuido mucho la incidencia de la enfermedad en pacientes con SIDA

agua (dulce, salobre, oceánica, potable). Con anterioridad a la epidemia del síndrome de inmunodeíiciencia adquirida (SIDA), la recuperación de los microorganismos en una muestra clínica solía interpretarse como colonización transitoria o, con menor frecuencia, enfermedad pulmonar crónica. La afectación pulmonar en personas inmunocompetentes se manifiesta de tres formas distintas. Más a menudo, la enfermedad aparece en hombres de edad media o mayores con antecedentes de tabaquismo y enfermedad pulmonar de base. Estos pacientes suelen presentar una forma cavitaria de evolución lenta que remeda la tuberculosis en la radiografía de tórax. La segunda forma de infección por MAC se observa en mujeres ancianas no fumadoras, las cuales muestran infiltrados ungulares o del lóbulo medio con aspecto nodular parcheado en la radiografía con bronquiectasia asociada (bronquios con dilatación crónica). Esta variante es indolente y se ha asociado a una significativa morbimortalidad. Se ha propuesto que la enfermedad afecta a ancianas maniáticas que suprimen de manera crónica el reflejo de la tos, lo que origina alteraciones inflamatorias en los pulmones y las predispone a contraer sobreinfecciones por MAC. Esta enfermedad específica se ha bautizado con el nombre de **síndrome de Lady Windermere** por el principal personaje de una obra de Osear Wilde. La tercera forma de enfermedad por MAC se caracteriza por la formación de un nodulo pulmonar solitario. El complejo M. *avium,* de entre las micobacterias atípicas, es la especie más frecuentemente aislada en el nodulo pulmonar solitario.

Ha aparecido un nuevo abanico de enfermedad en los pacientes con SIDA, haciendo que la infección por el complejo



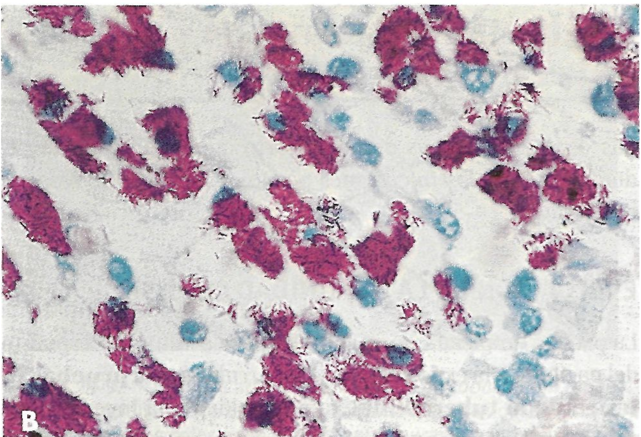


FIGURA 29-8. Tejido de un paciente aquejado de SIDA que está infectado por el complejo *Mycobacteríum avium,* fotografiado a pequeño aumento (A) y a gran aumento (B).

M. *avium* sea la enfermedad micobacteriana más frecuente en los pacientes estadounidenses. (Las infecciones por M. *tuberculosis* son más frecuentes que las provocadas por el complejo *M. avium* en continentes como África y Asia en los que la tuberculosis es endémica.) En contraposición a lo que ocurre en otros grupos de pacientes, la infección por el complejo M. *avium* en los pacientes con SIDA suele ser diseminada y no respeta casi ningún órgano. La magnitud de estas infecciones es notable; los tejidos de algunos pacientes están prácticamente rellenos de micobacterias (figura 29-8) y existen cientos de miles de bacterias por mililitro de sangre. Las infecciones diseminadas devastadoras causadas por el complejo *M. avium* son especialmente frecuentes en los pacientes en los estadios terminales de trastornos inmunitarios con recuentos de CD4+ inferiores a 10 células/mm^3. Por suerte, las infecciones por el complejo MAC son notablemente menos frecuentes en sujetos infectados por VIH como consecuencia de la administración de un tratamiento antirretrovírico eficaz y de la utilización rutinaria de antibióticos profilácticos. Aunque algunos pacientes con SIDA desarrollan enfermedades relacionadas con el complejo M. *avium* después de la exposición pulmonar (p. ej., aerosoles infecciosos de agua contaminada), se cree que la mayoría de las infecciones se produce tras la ingestión de bacterias. Después de la exposición a las micobacterias se inicia la replicación en ganglios linfáticos localizados seguida de la diseminación sistémica. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad no se observan hasta que el número de bacilos en proceso de replicación altera la función normal del órgano.

Otras micobacterias de crecimiento lento

Muchas otras micobacterias de crecimiento lento pueden producir enfermedad en el ser humano, y se siguen describiendo nuevas especies conforme se desarrollan mejores métodos diagnósticos. También sigue aumentando el abanico de enfermedades producido por estas micobacterias, en gran parte debido a que enfermedades como el SIDA, las neoplasias y el trasplante de órganos con el consiguiente uso de tratamientos inmunosupresores han creado una población de pacientes que son muy vulnerables a microorganismos con un potencial de virulencia relativamente bajo. Algunas micobacterias producen enfermedades idénticas a la tuberculosis pulmonar (p. ej., *Mycobacteríum bovis, M. kansasii);* otras especies suelen provocar infecciones localizadas en el tejido linfático *(Mycobacteríum scrofulaceum)* y otras que crecen adecuadamente a bajas temperaturas originan principalmente infecciones cutáneas *(Mycobacteríum ulcerans, Mycobacteríum marinum, Mycobacteríum haemophilum).* Sin embargo, se puede observar enfermedad diseminada en pacientes con SIDA que están infectados con estas mismas especies, así como por micobacterias relativamente infrecuentes (p. ej., *Mycobacteríum genavense, Mycobacteríum simiae).*

La mayoría de estas micobacterias se han aislado a partir de muestras de agua y de suelo, y alguna vez de animales infectados (p. ej., *M. bovis* produce tuberculosis bovina). Con frecuencia, el aislamiento de estas micobacterias en las muestras clínicas tan sólo representa una colonización transitoria por los microorganismos que el paciente ha ingerido. Con la excepción de *M. bovis* y de otras micobacterias estrechamente relacionadas con M. *tuberculosis,* no ocurre la transmisión de persona a persona de estas micobacterias.

Micobacterias de crecimiento rápido

Como se ha descrito en una sección anterior, las micobacterias no tuberculosas se han subdividido en especies de crecimiento lento y especies de crecimiento rápido (capaces de crecer en un período de incubación inferior a 7 días). Esta distinción es importante porque las especies de crecimiento rápido tienen un potencial de virulencia relativamente

TABLA 29-3. Criterios para definir como positiva la reactividad a los derivados proteicos purificados (PPD) en los pacientes expuestos a *Mycobacterium tuberculosis*

Reactividad a PPD	Poblaciones
>5 mm de induración	Pacientes VIH positivos, pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, contactos recientes con pacientes con tuberculosis, pacientes con placas de tórax anómalas compatibles con tuberculosis previa
>10 mm de induración	Inmigrantes recién llegados de países con alta prevalencia, adictos a drogas por vía parenteral, residentes y empleados en lugares de alto riesgo (p. ej., cárceles, residencias de ancianos, pacientes con SIDA, «sin techo», trabajadores sanitarios, laboratorio de micobacteriología); individuos con patologías de alto riesgo (p. ej., silicosis, diabetes, insuficiencia renal crónica, enfermedades hematológicas, adelgazamiento, gastrectomía, derivación yeyunoileal, bypass); niños menores de 4 años o expuestos a adultos de alto riesgo
2I5 mm de induración	Individuos con bajo riesgo de tuberculosis

CUADRO 29-5. Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades por micobacterias

Detección:
Evaluación de la inmunidad celular (p. ej., prueba cutánea)

Microscopía:
Tinción acidorresistente con carbolfucsina
Tinción acidorresistente con fluorocromo
Sondas directas con ácidos nucleicos

Cultivo:
Medios de agar sólido o con huevo
Medios de caldo

Identificación:
Propiedades morfológicas
Reacciones bioquímicas
Análisis de los lípidos de la pared celular
Sondas de ácidos nucleicos
Secuenciación de los ácidos nucleicos

bajo, se tiñen irregularmente con las tinciones tradicionales para micobacterias y son más sensibles a los antibióticos antibacterianos «convencionales» que a los fármacos que se usan para tratar las infecciones micobacterianas. Las cepas aisladas con mayor frecuencia son *M. fortuitum*, *M. chelonae* y M. *abscessus*.

Las micobacterias de crecimiento rápido rara vez producen infecciones diseminadas. Por el contrario, se asocian generalmente a una enfermedad que aparece tras la introducción de las bacterias en los tejidos subcutáneos profundos por un traumatismo o por infecciones yatrogénicas (p. ej., infecciones asociadas a catéteres intravenosos, vendajes contaminados en las heridas, prótesis como las válvulas cardíacas, diálisis peritoneal o broncoscopia). No obstante, la incidencia de infecciones por estos microorganismos está aumentando conforme se hacen más intervencioness invasivas en los pacientes hospitalizados, y los adelantos en la asistencia a los pacientes alargan la esperanza de vida de los pacientes inmunodeprimidos.

Diagnóstico de laboratorio de las micobacterias

Las distintas pruebas de laboratorio que se emplean en el diagnóstico de las infecciones por micobacterias se recogen en el cuadro 29-5.

EVALUACIÓN DE LA INMUNIDAD CELULAR

La prueba empleada normalmente para evaluar la respuesta del paciente a la exposición a M. *tuberculosis* es la **prueba cutánea de la tuberculina.** La reactividad a la inyección intradérmica de antígenos micobacterianos puede diferenciar las personas infectadas de las no infectadas. El único indicio de infección por micobacterias en muchos pacientes es una reacción cutánea positiva que dura toda la vida, junto con los indicios radiológicos de la calcificación de focos que inicialmente fueron activos en el pulmón o en otros órganos. Las pruebas con antígenos proteicos extraídos de M. *tuberculosis* han sido las más frecuentes y son las mejor estandarizadas, aunque también se han desarrollado pruebas cutáneas con otros antígenos micobacterianos específicos de especie.

Los métodos de preparación de los antígenos e inoculación cutánea han cambiado en múltiples ocasiones desde que se desarrollaron por primera vez. El antígeno tuberculínico que se recomienda en la actualidad es el derivado proteico purificado de la pared celular. En esta prueba, una cantidad determinada de antígeno (0,1 ug [5 unidades de tuberculina] de PPD) se inocula por vía intradérmica en la piel del paciente. La reacción de la piel se determina después de un período de 48 horas. El tipo de paciente define de forma distinta la reacción positiva (tabla 29-3). Una reacción PPD positiva se produce generalmente entre 3 y 4 semanas después de la exposición a M. *tuberculosis*. La exposición a otras micobacterias puede hacer que un paciente presente reactividad cruzada con la tuberculina, pero la reacción presenta generalmente una induración menor de 10 mm. Los pacientes infectados por *M. tuberculosis* pueden no mostrar ninguna respuesta a la prueba cutánea de la tuberculina si son anérgicos (carentes de reac-



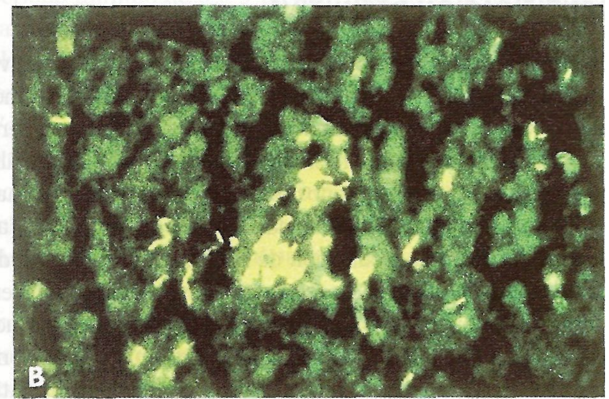


FIGURA 29-9. Tinciones acidorresistentes de *Mycobacterium tuberculosis.* A. Tinción con carbolfucsina utilizando el método de Kinyoun. B. Tinción con los colorantes fluorescentes auramina y rodamina utilizando el método del fluorocromo de Truant.

ción al antígeno, lo que es especialmente cierto en los pacientes infectados por VIH); por tanto, se deben usar siempre antígenos de control en las pruebas de la tuberculina.

La reactividad a la lepromina, la cual se prepara a partir de M. *leprae* inactivado, tiene valor para confirmar el diagnóstico clínico de lepra tuberculoide. La induración papular se desarrolla entre 3 y 4 semanas después de la inyección intradérmica del antígeno. Esta prueba no es útil para la identificación de los pacientes con lepra lepromatosa porque dichos pacientes son anérgicos al antígeno.

Recientemente se ha desarrollado y aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense una prueba alternativa a la prueba cutánea de la tuberculina basada en la cuantificación del interferón-Y (IFN-y) liberado por linfocitos sensibilizados a la sangre del paciente tras su incubación durante la noche con PPD. Aunque se considera que esta prueba (prueba *QuantiFERON-TB)* se ve influida en menor medida por el sesgo y el error del observador, su sensibilidad y especificidad no superan a las descritas para la prueba cutánea.

MICROSCOPÍA

La detección microscópica de los bacilos acidorresistentes en las muestras clínicas es el método más rápido para confirmar la enfermedad por micobacterias. La muestra clínica se tiñe con carbolfucsina (métodos de **Ziehl-Neelsen** o **de Kinyoun)** o con colorantes fluorescentes de auramina-rodamina (método del **fluorocromo** de Truant), se decolora con una solución de ácido alcohol y a continuación se aplica una tinción de contraste. Las muestras se examinan con un microscopio óptico o con un microscopio de fluorescencia en el caso de utilizar colorantes fluorescentes (figura 29-9). El método del fluorocromo de Truant es más sensible porque la muestra se puede observar rápidamente con bajo aumento para zonas de fluorescencia, y posteriormente se confirma la presencia de bacterias acidorresistentes con un mayor aumento.

Se detecta la presencia de bacilos mediante tinciones de ácido alcohol al microscopio en una tercera parte a una mitad de las muestras con resultados positivos en el cultivo. La sensibilidad de esta prueba es elevada en: 1) las muestras respiratorias (especialmente las procedentes de pacientes con indicios radiológicos de cavitación), y 2) en las muestras a partir de las cuales se aisla un gran número de micobacterias en los cultivos. Por tanto, una reacción positiva al ácido alcohol se correlaciona con mayor infectividad. La especificidad de la prueba es superior al 95% cuando se realiza de forma cuidadosa.

SONDAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Aunque la microscopía proporciona una información útil de la presencia de enfermedad por micobacterias, no puede identificar a la especie concreta de micobacteria implicada en la infección. Por este motivo se han desarrollado técnicas de detección de secuencias de ácidos nucleicos específicos de las micobacterias presentes en las muestras clínicas. Debido a la posible existencia de un número reducido de bacterias en la muestra, varias empresas han puesto a punto algunas técnicas de amplificación (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa, reacción en cadena de la ligasa, amplificación mediada por transcripción, amplificación de desplazamiento de hebra). Los métodos que se usan en la actualidad son específicos para M. *tuberculosis* pero relativamente insensibles. Sin embargo, con futuras mejoras estos sistemas serán probablemente instrumentos útiles de diagnóstico. Por otra parte, se han identificado dianas génicas alternativas que pueden emplearse en la detección e identificación de un amplio abanico de especies micobacterianas. Es probable que la sensibilidad y el poder discriminatorio de estos métodos se amplíen a lo largo de las próximas décadas hasta llegar a sustituir a la microscopía.

CULTIVO

Las micobacterias que producen enfermedad pulmonar, fundamentalmente en pacientes con indicios de cavitación, abundan en las secreciones respiratorias (p. ej., 10^{8} bacilos/ml

o más). El aislamiento de los microorganismos casi está asegurado en los pacientes en los que se recogen las primeras muestras respiratorias de la mañana durante 3 días consecutivos. Sin embargo, es más difícil aislar M. *tuberculosis* y otras micobacterias de otras localizaciones en pacientes con enfermedad diseminada (p. ej., aparato genitourinario, tejidos, líquido cefalorraquídeo). En estos casos, se debe recoger un número mayor de muestras para cultivo y se deben procesar grandes cantidades de líquido o tejidos.

La proliferación *in vitro* de las micobacterias se complica por el hecho de que la mayor parte de las cepas crecen lentamente y se pueden ver ensombrecidos por las bacterias de crecimiento rápido que normalmente colonizan al ser humano. Por tanto, algunas muestras, como las de esputo, se tratan inicialmente con reactivos descontaminantes (p. ej., hidróxido de sodio al 2%) con el fin de eliminar los microorganismos que pueden dar lugar a resultados confusos. Las micobacterias pueden tolerar tratamientos alcalinos de corta duración que destruyen las bacterias de crecimiento rápido y permiten el aislamiento selectivo de las micobacterias. La descontaminación extensa de la muestra elimina a las micobacterias, por lo que este método no se lleva a cabo cuando se analizan muestras que normalmente son estériles o se espera la presencia de un reducido número de micobacterias.

Anteriormente, las muestras se inoculaban en medios con huevo (p. ej., Lowenstein-Jensen) y con agar (p. ej., Middlebrook), y la detección de M. *tuberculosis*, el complejo *M. avium* y otras micobacterias de crecimiento lento solía requerir un período prolongado. Sin embargo, este período se ha acortado como consecuencia de la introducción del uso del caldos de cultivo especiales que facilitan el desarrollo rápido de las micobacterias. Por tanto, el período medio necesario para el crecimiento *in vitro* de las micobacterias se ha acortado de 3-4 semanas a 10-14 días.

Algunas especies micobacterianas (p. ej., *M. marinum, M. haemophilum, M. malmoense)* precisan una temperatura inferior de incubación que la empleada para la mayoría de los cultivos (30 °C frente a 37 °C). Además, el desarrollo de *M, haemophilum* exige la complementaron del medio de cultivo con hemina o citrato de amonio férrico.

IDENTIFICACIÓN PRELIMINAR

Las propiedades de crecimiento y la morfología de las colonias se pueden usar para la identificación preliminar de las especies más frecuentes de micobacterias. Este paso es importante, porque sólo las micobacterias pertenecientes al complejo de M. *tuberculosis* se transmiten de una persona a otra. Por tanto, únicamente los sujetos infectados por estos microorganismos se deben aislar y administrarse antibióticos profilácticos a sus contactos más cercanos. La identificación preliminar de una cepa se puede emplear también para orientar la antibioterapia empírica.

IDENTIFICACIÓN DEFINITIVA

Las micobacterias se pueden identificar de manera definitiva una gran variedad de técnicas. Las pruebas bioquímicas son el método convencional de identificación de las micobacterias, pero casi ningún laboratorio se basa en ellas debido a la imposibilidad de disponer de los resultados en un plazo superior a 3 semanas. Dos pruebas útiles para la clasificación preliminar de las micobacterias son la producción de niacina y la reducción de nitrato (tabla 29-4). Las especies micobacterianas se pueden identificar también con el análisis cromatográfico de las características de los lípidos de la pared celular. Sin embargo, las sondas moleculares específicas de especie son los métodos más útiles para identificar a las micobacterias que se aislan con mayor frecuencia (p. ej., M. *tuberculosis, complejo M. avium, M. kansasii).* Puesto que muchos microorganismos están presentes después del cultivo *in vitro,* no es necesaria la amplificación de la secuencia genómica diana. Los sistemas basados en sondas comerciales que se usan en la actualidad son rápidos (duración de la prueba, 2 horas), sensibles y específicos.

Otro método de identificación de las especies micobacterianas para las que no se han comercializado sondas implica la amplificación de las regiones hipervariables de los genes del ácido ribonucleico (ARN) ribosómico 16S específicos de especie mediante el análisis de la secuencia con el fin de lograr la identificación de las especies. Este método es rápido (1 a 2 días) y no se ve limitado por la disponibilidad de las sondas específicas. Es probable que este método sustituya en el futuro a las pruebas bioquímicas en la identificación de las especies de micobacterias.

TABLA 29-4. Reacciones bioquímicas selectivas para cinco especies frecuentes de micobacterias

Microorganismo	Niacina	Nitrato reductasa	Catalasa termoestable	Tween-80 hidrólisis	Captación de hierro	Arilsulfatasa	Ureasa
M. tuberculosis	+	+	-	V		-	V
M. kansasii	-	+	+	+		-	+
Complejo M. avium	-	-	V	-		-	-
M. fortuitum	-	+	+	V	+	+	+
M. chelonae	V	-	V	V	-	+	+.

V, variable.

Tratamiento, prevención y control

TRATAMIENTO

El tratamiento y la profilaxis de las infecciones por micobacterias, al contrario de lo que ocurre con la mayoría de las infecciones bacterianas, son complejos y controvertidos. Las micobacterias de crecimiento lento son resistentes a la mayoría de los antibióticos que se usan para tratar otras infecciones bacterianas. En general, los pacientes deben tomar múltiples antibióticos durante un período prolongado (p. ej., un período mínimo de 6 a 9 meses), pues de lo contrario se desarrollarán cepas resistentes a los antibióticos. En 1990 se observaron los primeros casos de M. *tuberculosis* multirresistente en pacientes con SIDA y en personas «sin techo» de Nueva York y de Miami. Aunque ha habido una reducción muy importante de las cepas de M. *tuberculosis* resistentes en ambos grupos de población, el tratamiento se debe dirigir contra estos microorganismos hasta que se disponga de los resultados de las pruebas de sensibilidad para cada paciente individual.

Las diversas pautas terapéuticas que se han desarrollado frente a tuberculosis sensible y resistente son demasiado complejas para revisarlas de manera exhaustiva (se remite al lector interesado a las publicaciones del CDC recogidas en la bibliografía que se facilita al final de este capítulo). Casi todas las pautas comienzan con 2 meses de isoniacida (INH), etambutol, piracinamida y rifampicina, y se siguen de 4 a 6 meses de INH y rifampicina u otras combinaciones farmacológicas. La sensibilidad antimicrobiana de la cepa y el tipo de paciente determinan la modificación de esta pauta.

A lo largo de la última década el tratamiento de la lepra ha reducido notablemente la incidencia global de esta enfermedad. Las pautas terapéuticas recomendadas por la OMS (http:/WHO.int/lep) han diferenciado a los sujetos con la forma tuberculoide (paucibacilar) de los afectados por la variante Iepromatosa (multibacilar). La primera se debe tratar con rifampicina y dapsona durante un período mínimo de 6 meses, mientras que el tratamiento de la segunda debe incluir clofacimina y ha de prolongarse durante 12 meses. Se debe recordar que muchos investigadores estiman que el tratamiento óptimo de estos pacientes exige la prolongación de la antibioterapia durante un período más prolongado. No se debe emplear monoterapia antimicrobiana frente a ninguna de las dos formas.

El complejo M. *avium* y otras micobacterias de crecimiento lento son resistentes a los agentes antimicobacterianos más frecuentes. Una pauta que se recomienda en la actualidad frente a las infecciones por MAC es claritromicina o acitromicina combinadas con etambutol y rifabutina. La *American Thoracic Society* ha recomendado que las infecciones por *M. kansasii* se traten con isoniacida, rifampicina y etambutol acompañados o no de estreptomicina. La duración del tratamiento y la selección de los fármacos frente a la infección por estas especies y otras micobacterias de crecimiento lento vienen determinadas por: 1) la respuesta al tratamiento, y 2) la interacción entre estos fármacos y otros agentes que esté recibiendo el paciente (p. ej., interacciones tóxicas y farmacocinéticas de estos fármacos con los inhibidores de las proteasas empleados en el tratamiento de la infección por VIH).

Al contrario que las micobacterias de crecimiento lento, las especies de crecimiento rápido son resistentes a los agentes antimicobacterianos que se usan más a menudo, pero presentan sensibilidad a antibióticos como claritromicina, imipenem, amicacina, cefoxitina y sulfamidas. La actividad específica de estos fármacos se debe determinar mediante pruebas *in vitro*. Puesto que las infecciones por estas micobacterias están generalmente restringidas a la piel o se asocian a prótesis, es también necesario el desbridamiento quirúrgico o la retirada de la prótesis.

QUIMIOPROFILAXIS

La *American Thoracic Society* y los *Centers for Disease Control and Prevention* estadounidenses han estudiado varios regímenes profilácticos que se usan en pacientes (VIH positivos y VIH negativos) expuestos a M. *tuberculosis*. Los tres regímenes que se han recomendado son los siguientes: 1) isoniacida diaria o dos veces por semana durante 9 meses; 2) rifampicina diaria durante 4 meses, y 3) rifampicina y piracinamida diarias durante 2 meses. Los pacientes que han estado expuestos a M. *tuberculosis* resistente deberían recibir profilaxis con piracinamida y etambutol o levofloxacino durante un período comprendido entre 9 y 12 meses. Puesto que las infecciones por el complejo M. *avium* son muy frecuentes en los pacientes con SIDA, se recomienda administrar quimioprofilaxis en los pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 50 células/ul. Se recomienda la profilaxis con claritromicina o acitromicina. Se han utilizado combinaciones de estos tres fármacos, pero generalmente son más tóxicas y su eficacia no supera la de cualquira de ellos por separado. No es necesaria quimioprofilaxis en pacientes con otras infecciones por micobacterias.

INMUNOPROFILAXIS

La vacunación con *M. bovis* atenuado (bacilo de Calmette-Guérin **[BCG]**) se usa con frecuencia en países donde la tuberculosis es endémica y es una causa importante de morbimortalidad. Esta práctica puede conducir a una reducción significativa de la incidencia de tuberculosis cuando el BCG se administra a personas jóvenes (es menos eficaz en adultos). No obstante, la vacunación con BCG no se puede usar en sujetos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con infección por VIH). Por tanto, es improbable que sea útil en países con una alta prevalencia de SIDA (p. ej., África) o para el control de la extensión de la tuberculosis resistente a fármacos. Otro problema adicional asociado a la vacunación con el BCG es que se obtienen resultados positivos en la prueba cutánea en to-

dos los pacientes que pueden persistir durante un período prolongado. Sin embargo, la prueba de reactividad cutánea suele ser débil, por lo que un resultado muy positivo (p. ej., >20 mm de induración) es generalmente significativo. La inmunización con BCG no se usa mucho en EE.UU. ni en otros países en los que la incidencia de tuberculosis es baja.

CONTROL

Debido a que un tercio de la población mundial está infectado por M. *tuberculosis,* la eliminación de esta enfermedad es muy poco probable. Sin embargo, la enfermedad se puede controlar con una combinación de vigilancia activa, intervenciones profilácticas y terapéuticas y el seguimiento cuidadoso de los casos. El éxito de este enfoque se ha demostrado en el 44% de reducción de la tuberculosis resistente en el área de la ciudad de Nueva York entre 1991 y 1996.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 35 años con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral acudid al hospital con antecedentes de tos seca y persistente, pebre, malestar general y anorexla. A lo largo de las 4 semanas anteriores había perdido 7 kg y presentado escalofríos y sudoración. Una radiografía de tórax reveló un infiltrado parcheado en los campos pulmonares. Debido a que el paciente tenía tos no productiva, se indujo et esputo y se remitió la muestra para cultivo de bacterias, hongos y mlcobacterias, así como para el examen de Pneumocystis. *Se llevaron a cabo hemocultivos y pruebas para el VIH. Se determinó que el paciente era VIH positivo. Los resultados de todos los cultivos fueron negativos tras 2 días de incubación; sin embargo, los cultivos obtuvieron resultados positivos para* M. tuberculosis *después de otra semana de incubación.*

1. ¿Qué peculiaridades presenta la pared celular de las micobacterias y qué efectos biológicos se pueden atribuir a esta estructura?
2. ¿Por qué es *M. tuberculosis* más virulento en pacientes con infección por VIH que en sujetos VIH negativos?
3. ¿Cuál es la definición de una prueba cutánea positiva (PPD) para A?, *tuberculosis!*
4. ¿Cuáles son las dos presentaciones clínicas de las infecciones por Al *leprael* ¿En qué se diferencian las pruebas diagnósticas en estas dos presentaciones?
5. ¿Por qué se tienen que tratar las infecciones por micobacterias durante al menos 6 meses?

Bibliografía

Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 49:1 51, 2000.

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among HÍV-infected persons—2002 recommendations of the U.S. Public Health Service and the fnfectious Diseases Society of America. *MMWR* 51 (No. RR-8j:l-53, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and fnfectious Diseases Society of America. *MMWR* 52 (No. RR-ll):l-77, 2003.

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR* 52 (RR-2):15-18, 2003.

Chua J et al. A tale of two lipids: *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation arrest, *Curr Opin Microbiol 7:71-77,* 2004.

Falkinham J: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria, *ClinMicrobiolRev*9:177-215, 1996.

FlynnJL, Chan J: fmmune evasión by *Mycobacterium tuberculosis:* Living with the enemy, *Curr Opin Immunol* 15:450-455, 2003.

Horsburgh C: Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex disease, *AmJMed* 102:11-15, 1997.

Jacobson K et al: Clinical and radiological features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in cáncer patients, *EurJ Clin MicrobiolInfect Dis* 17:615-621, 1998.

Jacobson K et al: *Mycobacterium kansasü* infections in patients with cáncer, *Clin Infecí Dis* 30:965-969, 2000.

Karakousis PC, Bishai WR, Dormán SE. Microreview: *Mycobacterium tuberculosis* cell envelope lipids and the host immune response, *Cell Microbiol* 6:105-116, 2004.

Kubica GP, Wayne LG: *The mycobacteria: A sourcebook,* New York, 1984,MarcelDekker.

Reich JM, Johnson RE: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated Ungular or middle lobe pattern: The Lady Windermere syndrome, *Chest* 101:1605-1609,1992.

Russell DG, Mwandumba HC, Rhoades EE: *Mycobacterium* and the coat of many lipids, / *Cell Biol* 158:421-426, 2002.

Sepkowitz KA et al: Tuberculosis in the A1DS era, *Clin Microbiol Rev* 8:180-199, 1995.

Shah MK et al: *Mycobacterium haemophilum* in immunocompromisedpatients, *ClinlnfectDis* 33:330-337, 2001.

Verdón R et al: Tuberculous meningitis in adults: Review of 48 cases, *ClinlnfectDis*22:982-988, 1996.

CAPITULO 30

i

Neisseria y géneros relacionados

A lo largo de los últimos años, la familia Neisseriaceae ha sufrido una profunda reorganización como consecuencia de la cual se han excluido algunos géneros de ella al tiempo que se añadían otros. Los tres géneros con relevancia médica son *Neisseria, Eikenella* y *Kingella* (cuadro 30-1). Los restantes géneros incluidos en esta familia rara vez originan enfermedad en el ser humano y no se describen en este capítulo. El género *Neisseria* engloba 10 especies detectadas en el ser humano, dos de las cuales, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* son patógenas estrictas en el ser humano. Las demás especies están presentes de forma frecuente en las superficies mucosas de la bucofaringe y la nasofaringe, y en algunos casos colonizan las membranas mucosas anogenitales. Aunque las enfermedades causadas por *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* son bien conocidas, las restantes especies de *Neisseria* tienen escasa virulencia y generalmente producen enfermedad sólo en los pacientes inmunodeprimidos. *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae* colonizan la bucofaringe del ser humano y actúan como patógenos oportunistas.

Neisseria gonorrhoeae y *Neisseria meningitidis* (cuadros 30-2 y 30-3)

La infección por *N. gonorrhoeae* se ha conocido durante siglos. A pesar de la eficacia del tratamiento antibiótico, continúa siendo en la actualidad una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en EE.UU. N. *meningitidis* constituye una paradoja. Este diplococo gramnegativo encapsulado coloniza con frecuencia la nasofaringe de las personas sanas. Es también la segunda causa de meningitis adquirida en la comunidad en adultos, y la progresión desde una situación de salud a una enfermedad que pone en peligro la vida puede producir una reacción de miedo y pánico dentro de una comunidad que no es comparable a la de casi ninguna otra enfermedad.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las especies de *Neisseria* son cocos gramnegativos aerobios de diámetro comprendido entre 0,6 y 1 ¡xm y que generalmente se disponen en parejas (diplococos) cuyos lados adyacentes se aplanan para adoptar una morfología semejante a la de un grano de café (figura 30-1). Las bacterias son inmóviles y no forman endosporas. Todas las especies son oxidasa-positivas y casi todas sintetizan catalasa; propiedades que, junto a la morfología en la tinción de Gram, hacen posible la identificación rápida de sospecha de una cepa clínica. Generan ácido por oxidación de hidratos de carbono (no por fermentación). Las cepas de *N. gonorrhoeae* fabrican ácido a través de la oxidación de la glucosa, mientras que las de *N. meningitidis* son capaces de oxidar tanto glucosa como maltosa. Las pruebas de utilización de hidratos de carbono resultan de utilidad para diferenciar las cepas patógenas de otras especies de *Neisseria.*

Las especies no patógenas de *Neisseria* crecen en agar de nutrientes incubado a una temperatura de 3 5 °C a 3 7 °C. Por el contrario, *N. meningitidis* muestra una variable capacidad de desarrollo en este agar y *N. gonorrhoeae* es un microorganismo exigente desde el punto de vista nutricional que necesita medios de cultivo complejos para crecer, y que se puede ver afectado de manera adversa por la desecación y la presencia de ácidos grasos. El desarrollo de todas las cepas de N. *gonorrhoeae* requiere cistina, y muchas cepas han de ser complementadas con medios con aminoácidos, purinas, pirimidinas y vitaminas. Se añade almidón soluble a los medios con el fin de neutralizar el efecto tóxico de los ácidos grasos. La temperatura óptima de crecimiento oscila entre 3 5 °C y 3 7 °C, y la supervivencia de los microorganismos es escasa a temperaturas inferiores. Una atmósfera complementada con dióxido de carbono ($C0_2$) es necesaria para el crecimiento de N. *gonorrhoeae,* o favorece dicho crecimiento. Aunque la naturaleza exigente de este microorganismo hace difícil su recuperación de las muestras clínicas, su transmisión por vía sexual de una persona a otra es sencilla.

La estructura de *N. gonorrhoeae* y *N. meningítídís* es la habitual en las bacterias gramnegativas ya que incluye una delgada capa de peptidoglucano entre las membranas citoplásmicas interna y externa. La superficie externa de N. *gonorrhoeae* no se encuentra recubierta de una verdadera cápsula de hidratos de carbono, como ocurre en el caso de N. *meningitidis*. Sin embargo, la superficie celular de *N. gonorrhoeae* tiene una carga negativa de tipo capsular. La clasificación serológica de *N. meningitidis* se basa en diferencias antigénicas a nivel de la cápsula polisacarídica de estas bacterias. En la actualidad se reconoce la existencia de 12 serogrupos (A, B, C, H, I, K, L, W-135,X,Y,Z, 29E).

Las cepas patógenas y no patógenas de *Neisseria* poseen ***pili*** que se extienden desde la membrana plásmica hacia la membrana externa. Los *pili* intervienen en diversas funciones, como la unión a las células anfitrionas, la transferencia de material genético y la movilidad, y la presencia de estas estructuras en N. *gonorrhoeae* y *N. meningitidis* parece revestir

CUADRO 30-1. Especies relevantes de la familia Neisserlaceae

Microorganismo	Origen histórico
Neisseria	Su nombre procede del físico alemán Albert Neisser, el cual efectuó la primera descripción del microorganismo responsable de la gonorrea
N. gonorrhoeae	*gone,* semilla; *rhoia,* flujo (flujo de semillas; en referencia a la enfermedad gonorrea)
N. meningitidis	*meningis,* cubierta del cerebro; *¡tis,* inflamación (inflamación de las meninges como en la meningitis)
Eikenella	Recibió su nombre de M. Eiken, quien nombró por primera vez la especie tipo de este género
E. corrodens	*corrodens,* que roe o come (en referencia al hecho de que las colonias de este microorganismo «se comen» el agar)
Kingella	Su designación proviene de la bacterióloga estadounidense Elizabeth King

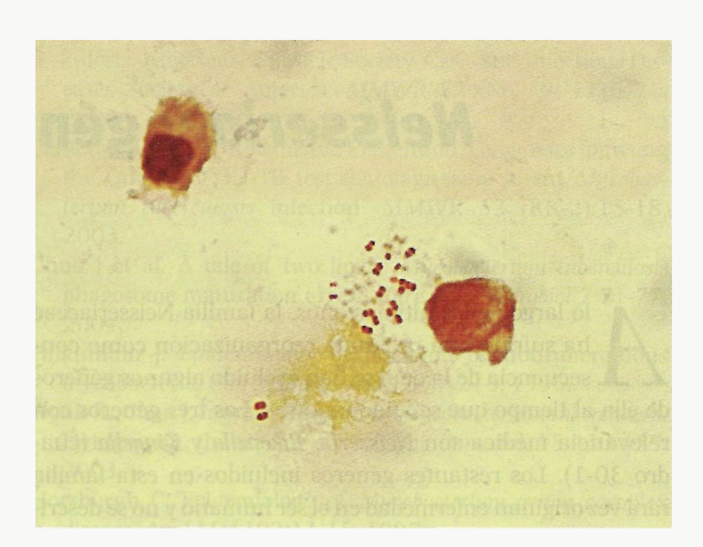


FIGURA 30-1. *Neisseria gonorrhoeae* en un exudado uretral. Se aprecia la distribución espacial de las parejas de cocos con sus lados adyacentes juntos, un rasgo característico de este género.

CUADRO 30-2. Resumen de *Neisseria gonorrhoeae*

Fisiología y estructura:
Diplococos gramnegativos con requerimientos exigentes de crecimiento
Crecen mejor a 35 °C-37 °C en atmósfera húmeda suplementada con $C0_2$
Oxidasa y catalasa-positivos; producción de ácido a partir de glucosa de forma oxidativa
Membrana externa con múltiples antígenos; proteínas *pili;* proteínas Por; proteínas Opa; proteína Rmp; receptores proteicos de transferrina, lactoferrina y hemoglobina; Ilpooligosacárido; proteasa de la inmunoglobulina; p-lactamasa

Virulencia:
Véase tabla 30-1

Epidemiología:
Los humanos son los únicos anfitriones naturales
Los portadores pueden ser asintomáticos, en especial las mujeres
Transmisión fundamentalmente por contacto sexual
Se describieron casi 310.000 casos en EE.UU. en el año 2004 (se cree que la verdadera incidencia de la enfermedad podría duplicar, como mínimo, esta cifra)
La enfermedad es más frecuente en personas de raza negra, de entre 15 y 24 años, en los habitantes del sudeste de EE.UU. y en las personas que tienen múltiples relaciones sexuales
Alto riesgo de enfermedad diseminada en pacientes con alteraciones en los últimos componentes del complemento

Enfermedades:
Véase cuadro 30-4

Diagnóstico:
La tinción de Gram de las muestras uretrales es precisa sólo en hombres
El cultivo es sensible y específico, pero se ha sustituido por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en casi todos los laboratorios

Tratamiento, prevención y control:
Se administra ceftriaxona en los casos sin complicaciones; las fluoroquinolonas se emplean en sujetos sensibles; se debe evitar la utilización de penicilina ya que la resistencia a este antibiótico es frecuente
En las infecciones complicadas con *Chlamydia,* se debe añadir doxiciclina o acitromicina
En los neonatos, profilaxis con nitrato de plata al 1%; la afectación ocular del neonato se trata con ceftriaxona
La prevención consiste en la educación de los pacientes, el uso de preservativos o espermicidas con nonoxinol 9 (sólo parcialmente eficaz) y el seguimiento exhaustivo de las parejas sexuales de los pacientes infectados
No se dispone de vacunas eficaces

CUADRO 30-3. Resumen de *Neisseria meningitidis*

Fisiología y estructura:
Diplococos gramnegativos con requerimientos nutricionales exigentes
Crecen mejor entre 35 °C-37 °C en atmósfera húmeda
Oxidasa y catalasa-positivos; ácido producido por oxidación de ia glucosa y de la maltosa
Los antígenos de la superficie externa incluyen a la cápsula de polisacáridos, los *pili* y los lipooligosacáridos (LOS)

Virulencia:
La cápsula protege a las bacterias de la fagocitosis mediada por anticuerpos
Los receptores específicos para los *pili* meningocócicos permiten la colonización de la nasofaringe
Las bacterias pueden sobrevivir a la muerte intracelular en ausencia de inmunidad humoral
La endotoxina media la mayor parte de las manifestaciones clínicas

Epidemiología:
Los humanos son los únicos anfitriones naturales
La transmisión de persona a persona ocurre por la aerosolización de las secreciones del tracto respiratorio
La incidencia más elevada de la enfermedad ocurre en niños menores de 5 años, en personas que viven en instituciones cerradas y en pacientes con defectos en los últimos factores del complemento
La meningitis y la meningococemia generalmente se deben a los serogrupos B y C; la neumonía a los serogrupos Y y W135; los serogrupos A y W135 se asocian con la enfermedad en los países subdesarrollados
La enfermedad ocurre en todo el mundo, fundamentalmente en los meses secos y fríos

Enfermedades:
Véase cuadro 30-4

Diagnóstico:
La tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo es sensible y específica, pero su utilidad es limitada en las muestras de sangre (generalmente hay muy pocos microorganismos presentes, salvo en las sepsis devastadoras)
El cultivo es definitivo, pero el microorganismo es exigente y muere rápidamente si se expone al frío o a la desecación
Las pruebas para detectar los antígenos meningocócicos no son sensibles ni específicas

Tratamiento, prevención y control:
Los lactantes con lactancia materna tienen inmunidad pasiva (6 primeros meses)
El tratamiento es con penicilina (fármaco de elección), cloranfenicol, ceftriaxona y cefotaxima
La quimioprofilaxis en los contactos con personas aquejadas de la enfermedad consiste en la administración de rifampicina, ciprofloxacino o ceftriaxona
Para la ¡nmunoprofilaxis, la vacunación es un complemento de la quimioprofilaxis; se utiliza sólo para los serogrupos A, C, Y y W135; no se dispone de una vacuna eficaz para el serogrupo B
Las vacunas de polisacáridos conjugadas con proteínas proporcionan protección a los niños menores de 2 años

una gran importancia para su capacidad patógena. Estos *pili* están compuestos por subunidades proteicas repetidas **(piurías),** cuya expresión está controlada por el complejo de genes *pil.* La expresión de los *pili* se asocia a la virulencia, en parte porque los *pili* intervienen en la adhesión a las células epiteliales no ciliadas, a la vez que proporcionan un mecanismo de resistencia ante la destrucción mediada por los neutrófllos. Las proteínas de las pilinas tienen una región conservada en el extremo aminoterminal y una región hipervariable en el extremo carboxiterminal expuesto. La ausencia de inmunidad ante la reinfección por N. *gonorrhoeae* es el resultado en parte de la variación antigénica entre las pilinas, y en parte de la variación de fase en la expresión de las pilinas: ambos factores complican los intentos de desarrollar una vacuna eficaz frente a la gonorrea.

En la membrana externa se localizan otras importantes familias de proteínas. Las **proteínas Por** representan un grupo de proteínas integrales de dicha membrana que forman poros o canales para permitir el paso de nutrientes al interior de la célula y la salida de los productos de desecho. *N. gonorrhoeae* y N. *meningitidis* poseen dos genes de porinas, *porA* y *porB.* Sus productos génicos, las proteínas PorA y PorB, se expresan en *N. meningitidis,* pero el *gen porA* está silenciado en N. *gonorrhoeae.* En consecuencia, PorB no constituye simplemente la principal proteína de la membrana externa de N. *gonorrhoeae,* sino que ha de funcionar correctamente para permitir la supervivencia de este patógeno. PorB se expresa en forma de dos clases diferentes de antígenos, PÍA y PIB, y existe un gran número de serovariantes diferentes. PorB constituye un componente destacado de la capacidad de virulencia de N. *gonorrhoeae.* Las proteínas PorB purificadas interfieren en la desgranulación de los neutrófilos (es decir, la fusión del fagolisosoma que comportaría la destrucción de las bacterias intracelulares) y quizás protejan a las bacterias frente a la respuesta inflamatoria del organismo anfitrión. Por otra parte, la proteína PorB, junto a otras adhesinas, facilita la invasión de las células epiteliales por las bacterias. Finalmente, la expresión de antígenos PorB PÍA confiere resistencia a las bacterias frente a la destrucción sérica mediada por el complemento.

Las **proteínas Opa** (proteínas de opacidad) son una familia de proteínas de membrana que intervienen en la unión con las células epiteliales y las células fagocíticas, y desempeñan una destacada función en la señalización intercelular. Cualquier cepa puede expresar múltiples alelos de estas proteínas. Las células de N. *gonorrhoeae* que expresan las proteínas Opa tienen un aspecto opaco (en lugar de transparente) cuando crecen *in vitro.* Esta correlación no se da en el caso de *N. meningitidis.*

El tercer grupo de proteínas de la membrana externa son unas proteínas muy conservadas, las **proteínas Rmp** (proteínas de reducción modificable). Estas proteínas estimulan a

los anticuerpos que inhiben la actividad bactericida sérica frente a las neiserias patógenas.

El hierro es fundamental para el desarrollo y el metabolismo de *N. gonorrhoeae* y *N. meningiüdis*. Estas neiserias patógenas son capaces de competir con el anfitrión humano por el hierro al unir la transferrina de la célula anfitriona a ciertos receptores de la superficie bacteriana. Es probable que la especificidad de la unión a la transferrina humana constituya el motivo debido al cual estas especies son patógenos estrictos del ser humano. La presencia de este receptor las diferencia de las restantes bacterias, las cuales sintetizan sideróforos para quelar átomos de hierro. Igualmente, los gonococos poseen un abanico de receptores superficiales específicos para otros complejos férricos del organismo anfitrión, como lactoferrina y hemoglobina.

Otro antígeno destacado de la pared celular es el lipooligosacárido (LOS). Se compone de lípido A y una región central de oligosacárido, pero carece del antígeno polisacarídico O presente en el lipopolisacárido (LPS) de la mayoría de los bacilos gramnegativos. El grupo del lípido A posee actividad de endotoxina. Tanto *N. gonorrhoeae* como *N. meningiüdis* liberan de manera espontánea porciones de la membrana externa durante su crecimiento rápido. Estas porciones contienen LOS y proteínas de superficie, y pueden favorecer la toxicidad mediada por la endotoxina y proteger a las bacterias en fase de replicación mediante la captación de anticuerpos frente a proteínas.

N. gonorrhoeae y *N. meningiüdis* sintetizan una proteasa de inmunoglobulina (Ig) Al, la cual escinde la región bisagra de IgAl. Esta acción genera fragmentos Fe y Fab inactivos desde el punto de vista inmunitario. Algunas cepas de *N. gonorrhoeae* son también capaces de fabricar P-lactamasas que degradan la penicilina.

PATOGENIA E INMUNIDAD (tabla 30-1)

Los gonococos se adhieren a las células mucosas, penetran en las células y se multiplican, y posteriormente pasan a través de ellas al espacio subepitelial, donde se produce la infección. Los *pili*, las proteínas PorB y Opa intervienen en la fijación y la penetración en las células anfitrionas. El LOS gonocócico estimula la respuesta inflamatoria y la liberación del factor de necrosis tumoral-ct (TNF-ct), que es el responsable de la mayoría de los síntomas que se asocian a la enfermedad gonocócica.

IgG_3 es el principal anticuerpo de tipo IgG que se forma como respuesta a la infección gonocócica. Aunque la respuesta humoral frente a PorB es mínima, se detectan con facilidad anticuerpos séricos frente a la pilina, la proteína Opa y LOS. Los anticuerpos frente a esta última molécula pueden activar el complemento, liberando el componente C5a del mismo, el cual ejerce un efecto quimioatrayente sobre los neutrofilos. Sin embargo, los anticuerpos IgG e IgAl secretora dirigidos contra la proteína Rump pueden inhibir esta respuesta humoral bactericida. Las personas con alteraciones hereditarias del complemento presentan un riesgo considerablemente más elevado de padecer la enfermedad sistémica.

Los experimentos con cultivos de tejidos de la bucofaringe han demostrado que los meningococos se adhieren de forma selectiva a receptores específicos para los *pili* meningocócicos de las células del epitelio cilindrico no ciliado de la nasofaringe. Los meningococos sin *pili* tienen menor capacidad de unión a estas células.

La enfermedad meningocócica ocurre en ausencia de anticuerpos específicos dirigidos frente a la cápsula de polisacáridos y otros antígenos bacterianos expresados. Los recién naci-

TABLA 30-1. Factores de virulencia de *Neissería gonorrhoeae*

Factor de virulencia	Efecto biológico
Pilina	Proteína que interviene en la adhesión inicial a las células humanas no ciliadas (p. ej., epitelio vaginal, trompa de Falopio y cavidad oral); interfiere en la muerte producida por los neutrofilos
Proteína Por (proteína I	Porina que facilita la supervivencia intracelular al evitar la fusión de los fagolisosomas en los neutrofilos
Proteína Opa (proteína 11)	Proteína de opacidad que interviene en la adhesión firme a las células eucariotas
Proteína Rmp (proteína III)	Proteína de reducción modificable que protege a otros antígenos de superficie (proteína Por, LOS) de los anticuerpos bactericidas
Proteínas que se unen a transferrina	Intervienen en la adquisición de hierro para el metabolismo bacteriano
Proteínas que se unen a lactoferrina	Intervienen en la adquisición de hierro para el metabolismo bacteriano
Proteínas que se unen a hemoglobina	Intervienen en la adquisición de hierro para el metabolismo bacteriano
LOS	Lipooligosacárido que tiene actividad de endotoxina
Proteasa de IgAl	Destruye la inmunoglobulina Al (su papel en la virulencia es desconocido)
fj-lactamasa	Hidroliza el anillo |3-lactámico de la penicilina

dos disfrutan inicialmente de la protección que les confiere la transmisión pasiva de los anticuerpos maternos. Sin embargo, a los 6 meses de edad esta inmunidad protectora ha disminuido, un hecho que concuerda con la observación de que la incidencia de la enfermedad es mayor en niños menores de 2 años. La inmunidad puede estimularse mediante la colonización por *N. meningitidis o* por bacterias portadoras de antígenos con reactividad cruzada (p. ej., colonización por especies no encapsuladas de *Neisseria,* exposición al antígeno Kl de *Escherichia coli,* el cual presenta reactividad cruzada con el polisacárido capsular del grupo B). La actividad bactericida necesita también de la existencia del complemento. Se calcula que los pacientes con defectos en las fracciones C5, C6, *C7* o C8 del complemento tienen un riesgo 6000 veces superior de adquirir la enfermedad meningocócica. Aunque la inmunidad está mediada principalmente por la respuesta inmunitaria humoral, la respuesta linfocitaria a los antígenos meningocócicos está muy disminuida en los pacientes con enfermedad aguda.

Al igual que sucede con *N. gonorrhoeae,* los meningococos son internalizados en vacuolas fagocíticas, donde son capaces de evitar la muerte intracelular, replicarse y posteriormente migrar a los espacios subepiteliales. Las propiedades antifagocíticas de la cápsula de polisacáridos protegen a *N. meningitidis* frente a la destrucción fagocítica.

El daño vascular difuso que se asocia a las infecciones meningocócicas (p. ej., daño endotelial, inflamación de las paredes vasculares, trombosis, coagulación intravascular diseminada) se atribuye fundamentalmente a la acción de la endotoxina de LOS presente en la membrana externa.

EPIDEMIOLOGÍA

La gonorrea afecta exclusivametne al ser humano; no existe ningún otro reservorio conocido. Es la segunda enfermedad de transmisión sexual más frecuente en EE.UU. (las infecciones por *Chlamydia* ocupan el primer lugar). Las tasas de infección son iguales en hombres y en mujeres, son desproporcionadamente más altas en los suejtos de raza negra que en los hispanos y los caucasianos, y son más elevadas en el sudeste estadounidense. La incidencia máxima de la enfermedad se registra en el grupo de edades comprendidas entre 15 y 24 años. La incidencia de la enfermedad se ha reducido entre 19 75 y 1998; no obstante, el ritmo de disminución se ha ralentizado entre 1998 y 2004. En este último año se refirieron casi 310.000 nuevos casos en EE.UU. Sin embargo, incluso esta cifra tan elevada es una estimación demasiado baja de la verdadera incidencia de la enfermedad debido a que el diagnóstico y la forma de comunicar las infecciones gonocócicas son incompletos. Los estadísticos del sistema sanitario creen que no se comunica, al menos, la mitad de las nuevas infecciones.

Neisseria gonorrhoeae se transmite fundamentalmente por contacto sexual. Las mujeres tienen una probabilidad del 50% de adquirir la infección después de un único contacto con un hombre infectado, mientras que los hombres presentan un riesgo de alrededor del 20% tras un único contacto con una mujer infectada. El riesgo de infección aumenta cuando la persona mantiene más relaciones sexuales con parejas infectadas.

El principal reservorio de gonococos son las personas con una infección asintomática. El estado de portador asintomático es más frecuente en la mujer que en el hombre. Hasta un 50% de las mujeres infectadas tienen infecciones leves o asintomáticas, mientras que la mayoría de los hombres están inicialmente sintomáticos. Los síntomas ceden generalmente en unas semanas en ausencia de tratamiento, y se establece entonces el estado de portador asintomático. La localización de la infección condiciona, igualmente, la creación del estado de portador, siendo las infecciones rectales y faríngeas más frecuentemente asintomáticas que las infecciones genitales.

La enfermedad meningocócica endémica ocurre en todo el mundo, y las epidemias son frecuentes en los países en desarrollo. La diseminación epidémica de la enfermedad es el resultado de la introducción de una nueva cepa virulenta en una población inmunológicamente virgen. Las pandemias de la enfermedad han sido infrecuentes en los países desarrollados desde la Segunda Guerra Mundial. De los 12 serogrupos, casi todas las infecciones están causadas por los serogrupos A, B, C, Y y W13 5. En Europa y en todo el continente americano, los serogrupos B, C e Y predominan en meningitis o meningococemia; los serogrupos A y W135 son los más predominantes en los países en vías de desarrollo. Los serogrupos Y y Wl 3 5 se asocian con mayor frecuencia a neumonía. N. *meningitidis* se transmite a través de las gotas respiratorias entre los contactos próximos y prolongados, como ocurre en los miembros de una familia que conviven en la misma casa o en los soldados que conviven en cuarteles militares. Los compañeros de clase y el personal sanitario no se consideran contactos estrechos, y no tienen un riesgo significativamente más alto de adquirir la enfermedad a no ser que estén en contacto directo con las secreciones respiratorias de una persona infectada.

El ser humano constituye el único portador natural de *N. meningitidis.* Los estudios de los portadores asintomáticos de IV. *meningitidis* han puesto de manifiesto que hay una gran variabilidad en su prevalencia, desde menos del 1% hasta casi el 40%. Las tasas de portadores orales y nasofaríngeos son más elevadas en los niños en edad escolar y en los adultos jóvenes, en las poblaciones socioeconómicas desfavorecidas (debido a la transmisión horizontal de una persona a otra en las áreas hacinadas), y no tiene variaciones estacionales, aunque la enfermedad es más frecuente en los meses fríos y secos del año. El estado de portador es generalmente transitorio, y desaparece cuando se desarrollan anticuerpos específicos. La enfermedad endémica es más frecuente en los niños menores de 5 años, fundamentalmente en los lactantes. Los adultos que residen en poblaciones cerradas (p. ej., cuarteles militares, prisiones) son propensos a la infección durante las epidemias.

CUADRO 30-4. Familia Neisseriaceae: Resúmenes clínicos

Neisseria gonorrhoeae

Gonorrea: caracterizada por secreción purulenta en la localización afectada (p. ej., uretra, cuello del útero, epidfdimo, próstata, ano) tras un período de incubación de 2 a 5 días

Infecciones diseminadas: diseminación de la infección desde el aparato urinario a través de la sangre hasta la piel o las articulaciones; se caracteriza por exantema pustular con base eritematosa y artritis supurativa en las articulaciones afectadas

Oftalmía neonatal: infección ocular purulenta adquirida por el neonato durante el nacimiento

Neisseria meningitidis

Meningitis: inflamación purulenta de las meninges asociada a cefalea, signos meníngeos y fiebre; elevada tasa de mortalidad excepto con tratamiento precoz con antibióticos eficaces

Meningococemia: infección diseminada caracterizada por trombosis de pequeños vasos sanguíneos y afectación multiorgánica; unión de pequeñas lesiones petequiales para formar lesiones hemorrágicas de mayor tamaño

Neumonía: forma más leve de enfermedad meningocócica caracterizada por bronconeumonía en sujetos con enfermedad pulmonar de base

Eikenelta corrodens

Heridas por mordedura en el ser humano: la infección se asocia a la introducción traumática (p. ej. mordedura, lesión en mano durante una pelea) de microorganismos bucales en tejidos profundos

Endocarditis subaguda: infección endocárdica caracterizada por la aparición gradual de febrícula, sudoración nocturna y escalofríos

Kingella kingae

Endocarditis subaguda: igual que en *E. corrodens*

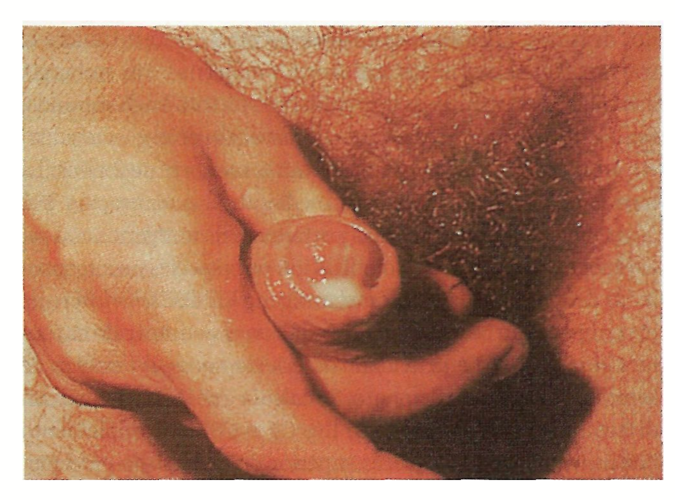


FIGURA 30-2. Secreción uretral purulenta en un hombre aquejado de uretritis. (Tomado de Morse S et al: *Atlas ofsexually transmitted dise-asesandAIDSeá,* 3, St Louis, 2003, Mosby.)



FIGURA30-3. Lesiones cutáneas de la infección gonocócica diseminada. Lesiones clásicas de gran tamaño con una lesión central necrótica de color grisáceo sobre una base eritematosa. (Tomado de Morse S et al: *Atlas of sexuatty transmitted diseases and AIDS,* ed 3, St Louis, 2003, Mosby.)

Neisseria gonorrhoeae

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 30-4)

Gonorrea

La infección genital en el hombre se restringe principalmente a la uretra. Después de 2 a 5 días de incubación aparecen un exudado uretral purulento (figura 30-2) y disuria. Alrededor del 95% de los hombres infectados tienen síntomas agudos. Aunque las complicaciones son infrecuentes, pueden darse epididimitis, prostatitis y abscesos periuretrales. El principal sitio de infección en las mujeres es el cuello uterino debido a que las bacterias infectan las células del epitelio cilindrico del endocérvix. El microorganismo no puede infectar a las células del epitelio escamoso que recubre la vagina de las mujeres después de la pubertad. Las pacientes sintomáticas experimentan generalmente flujo vaginal, disuria y dolor abdominal. En una proporción de entre el 10% y el 20% de las mujeres se observa infección ascendente, como salpingitis, abscesos tuboováricos y enfermedad inflamatoria pélvica.

Gonococemia

Las infecciones diseminadas con septicemia e infecciones de la piel y de las articulaciones se observan en el 1% al 3% de las mujeres infectadas, y en un porcentaje mucho menor de los hombres infectados. La mayor proporción de infecciones diseminadas en mujeres se debe a las numerosas infecciones asintomáticas que permanecen sin tratar en esta población. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad diseminada son fiebre, artralgias migratorias, artritis supurativa de las muñecas, rodillas y tobillos y un exantema pustular sobre una base eritematosa (figura 30-3) en las extremidades, pero no en la cabeza ni en el tronco. N. *gonorrhoeae* es una de las causas más importantes de artritis supurativa en adultos.

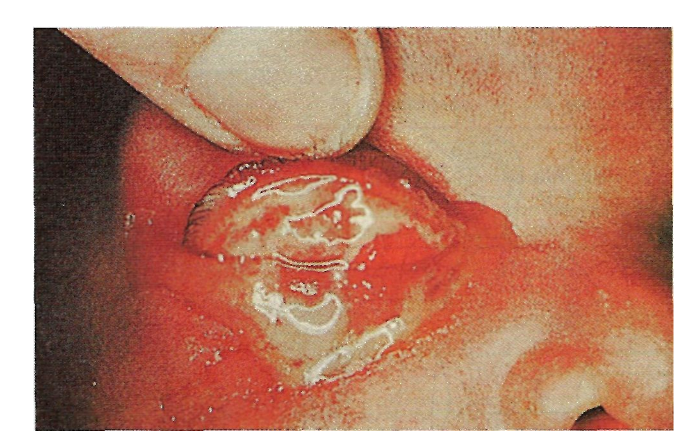


FIGURA 30-4. Oftalmía gonocócica neonatal. Se aprecia un notable edema, eritema y secreción purulenta a nivel del párpado. La tinción de Gram de un frotis revelaría la presencia de un gran número de microorganismos y células inflamatorias (Tomado de Morse S et al: *Atlas ofsexually transmitted diseases andAIDS,* ed 3, St Louis, 2003, Mosby.)

Otros síndromes producidos por *N. gonorrhoeae*

Otras enfermedades que se asocian con *Neisseria gonorrhoeae* son la perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), la conjuntivitis purulenta (figura 30-4), fundamentalmente en los recién nacidos por vía vaginal {*ophtalmia neonatorum* u oftalmía gonocócica), la gonorrea anorrectal en los homosexuales y la faringitis.

Neisseria meningitídis

ENFERMEDADES CLÍNICAS (véase cuadro 30-4)

Meningitis

Un total de 1254 casos de enfermedad meningocócica (aproximadamente 0,6 casos por cada 100.000 habitantes) se describieron en EE.UU. en 2004. La mayoría de estas infecciones fueron meningitis. La enfermedad empieza generalmente de forma brusca con cefalea, signos meníngeos y fiebre. Sin embargo, los niños muy pequeños pueden tener sólo signos inespecíficos, como fiebre y vómitos. La mortalidad se aproxima al 100% en los pacientes no tratados, pero es menor del 10% en aquellos en los que se inicia precozmente un tratamiento antibiótico adecuado. La incidencia de secuelas neurológicas es baja, siendo las deficiencias auditivas y la artritis las más frecuentes.

Memngococemia

La septicemia (meningococemia) con o sin meningitis es una enfermedad que pone en peligro la vida. La trombosis de los pequeños vasos y la afectación multiorgánica son los rasgos clínicos característicos. Son frecuentes la petequias de pequeño tamaño en el tronco y las extremidades inferiores, que pueden coalescer para formar lesiones hemorrágicas más

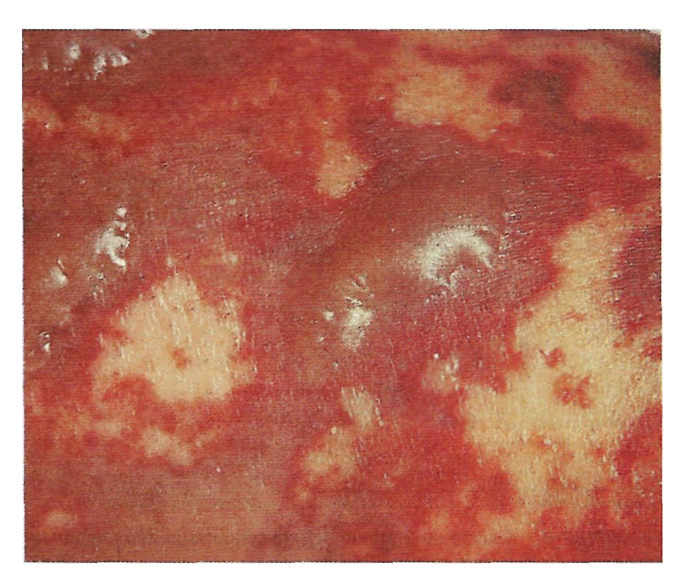


FIGURA 30-5. Lesiones cutáneas en un paciente con meningococemia. Obsérvese que las lesiones petequiales se han unido y han formado bullas hemorrágicas.

grandes (figura 30-5). Puede seguirse de coagulación intravascular diseminada devastadora con *shock,* junto a destrucción bilateral de las glándulas suprarrenales **(síndrome de Waterhouse-Friderichsen)**.

También se ha observado una forma crónica más leve de septicemia. La bacteriemia puede persistir durante días o semanas, y los únicos signos de infección son la presencia de febrícula, artritis y lesiones petequiales. La respuesta al tratamiento antibiótico en pacientes con esta forma de la enfermedad suele ser excelente.

Otros síndromes producidos por *N. meningitídis*

Otras infecciones producidas por *N. meningitidis* son neumonía, artritis y metritis. La neumonía meningocócica viene generalmente precedida de una infección del aparato respiratorio. Los síntomas son tos, dolor torácico, crepitantes, fiebre y escalofríos. En la mayoría de los pacientes se observan indicios de faringitis. El pronóstico de los pacientes aquejados de neumonía meningocócica es bueno.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Microscopía

La tinción de Gram es muy sensible (más del 90%) y específica (98%) para detectar las infecciones gonocócicas en hombres con uretritis purulenta (véase figura 30-1). Sin embargo, su sensibilidad para detectar la infección en los hombres asintomáticos es igual o menor al 60%. Esta prueba es también relativamente insensible en la detección de la cervicitis gonocócica tanto en mujeres sintomáticas como asintomáticas, aunque se considera fiable un resultado positivo si una perso-

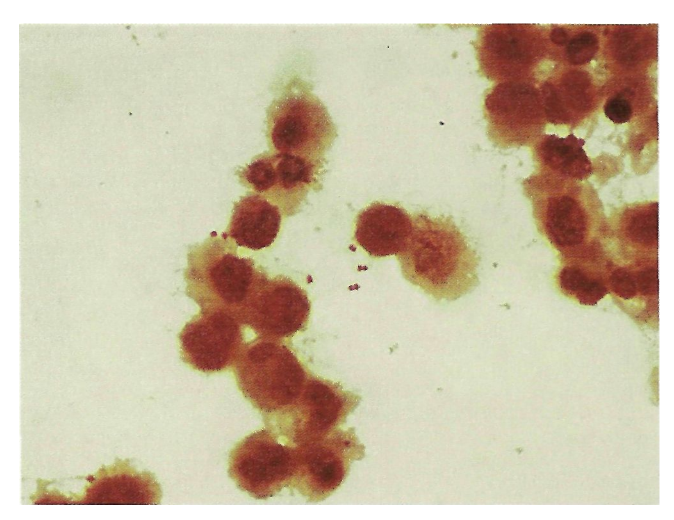
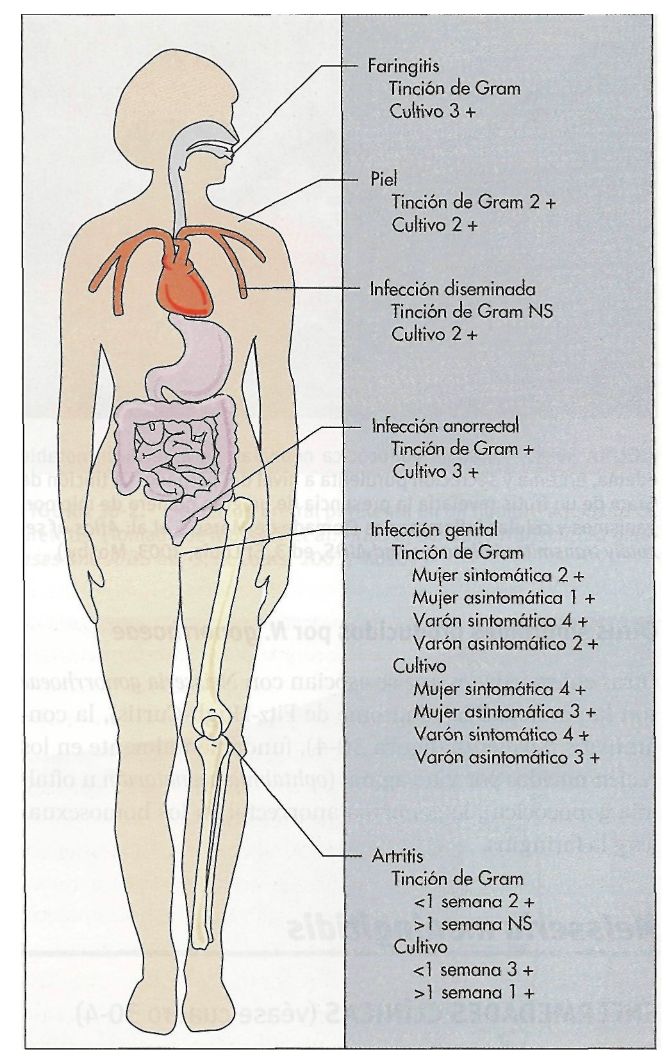


FIGURA 30-6. Tinción de Gram de líquido cefalorraquídeo que muestra células de *Neisseria meningitídis.*

na con experiencia visualiza diplococos gramnegativos en los leucocitos polimorfonucleares. Por tanto, la tinción de Gram se puede utilizar para diagnosticar de forma fiable las infecciones en los hombres con uretritis purulenta, mientras que todos los resultados negativos en mujeres y en hombres asintomáticos se deben confirmar mediante cultivo.

La tinción de Gram es también útil en el diagnóstico precoz de la artritis purulenta, pero carece de sensibilidad para la detección de *Neisseria gonorrhoeae* en los pacientes con lesiones cutáneas, infecciones anorrectales o faringitis. Las especies comensales de *Neisseria* en la bucofaringe y bacterias morfológicamente parecidas que residen en el aparato digestivo se pueden confundir con *N. gonorrhoeae.*

N. meningitídis se observa con facilidad en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes aquejados de menigitis (figura 30-6), excepto cuando el paciente haya recibido previamente tratamiento antimicrobiano. Casi todos los individuos con bacteriemia por otros microorganismos portan un número tan bajo de neiserias en sangre que la tinción de Gram carece de utilidad. Por el contrario, los pacientes con enfermedad meningocócica devastadora suelen presentar un gran número de microorganismos en sangre, los cuales se revelan al aplicar la tinción de Gram a los leucocitos de sangre periférica



NS, inespecífico o insensible.

FIGURA 30-7. Detección de laboratorio de *Neisseria gonorrhoeae.*

Cultivo

N. *gonorrhoeae* se puede aislar fácilmente a partir de muestras genitales cuando se obtienen y procesan de manera cuidadosa (figura 30-7). Debido a que otros microorganismos comensales colonizan normalmente las superficies mucosas, todas las muestras genitales, rectales y faríngeas se deben inocular tanto en medios selectivos (p. ej., medio de Thayer-Martin modificado) como en medios no selectivos (p. ej., agar chocolate). Los medios selectivos inhiben el crecimiento de los microorganismos contaminantes. Sin embargo, se debe utilizar también un medio no selectivo debido a que algunas cepas gonocócicas son inhibidas por la vancomicina presente en la mayor parte de los medios selectivos. El desarrollo de estos microorganismos se ve dificultado, igualmente, por los ácidos grasos y por los restos de metales presentes en los hidrolisados de peptona y agar de los medios de laboratorio habituales (p. ej., agar sangre, agar nutritivo). Los gonococos mueren muy rápidamente si las muestras se dejan secar. Por tanto, se debe evitar la desecación y las bajas temperaturas por medio de la inoculación directa de la muestra en un medio precalentado en el momento en que se recoge la muestra.

El endocérvix se debe exponer de forma correcta con el fin de garantizar la obtención de una muestra adecuada. Aunque el endocérvix es la zona más frecuente de infección en las mujeres, la muestra rectal puede ser la única que arroje resultados positivos en mujeres portadoras de infecciones asintomáticas, lo mismo que sucede en los hombres homosexuales o bisexuales. En los pacientes con enfermedad diseminada, los hemocultivos suelen obtener resultados positivos para los gonococos

TABLA 30-2. Características diferenciales de las especies de *Neisseria* que se aíslan con más frecuencia

Característica	*N. gonorrhoeae*	*N. meningitidis*	*N. lactamica*	*N. sicca*	*N. mucosa*	*N. flavescens*
Crecimiento en:						
CHOC, AS (22 °C)	0	0	V	+	+	+
MTM, ML (35 °C)	+	+	+	0	0	0
Agar nutriente (35 °C)	0	V	+	+	+	+
Ácido a partir de:						
Glucosa	+	+	+	+	+	0
Maltosa	0	+	+	+	+	0
Lactosa	0	0	+	0	0	0
Sacarosa	0	0	0	+	+	0
Fructosa	0	0	0	+	+	0
Reducción de nitratos	0	0	0	0	+	0

Reducción d e nitratos 0 0 0 0 + 0

AS, agar sangre; CHOC, agar chocolate; ML, agar de Martin-Lewis; MTM, agar de Thayer-Martin modificado; O, incapaz de crecer o utilizar este sustrato; V, crecimiento variable.

únicamente durante la primera semana de la infección. Además, las muestras de sangre han de ser procesadas de un modo determinado con el fin de asegurar la recuperación correcta de los gonococos, debido a que los complementos presentes en los medios de los hemocultivos pueden ser tóxicos para *Neissería*. Los resultados de las muestras de las articulaciones infectadas son positivos para el microorganismo si las muestras se recogen en el momento en que aparece la artritis, pero generalmente no son útiles los cultivos de muestras de piel.

Por lo general, *N. meningitidis* abunda en el LCR, la sangre y el esputo. Aunque el microorganismo se inhibe por los factores tóxicos presentes en el medio y el anticoagulante de los hemocultivos, este condicionante parece ser menos importante que en el caso de *N. gonorrhoeae*. Se deben procesar de forma cuidadosa las muestras de LCR y sangre, ya que las cepas bacterianas causantes de la enfermedad diseminada son más virulentas y suponen un riesgo de seguridad para los técnicos de laboratorio.

Identificación

Las especies patógenas de *Neissería* se identifican de manera preliminar por el aislamiento de diplococos gramnegativos oxidasa-positivos que crecen en un medio de agar sangre chocolate o en medios selectivos para las especies patógenas de *Neissería*. La identificación definitiva depende de la detección del ácido producido a partir de la glucosa, pero no de otros azúcares, por un mecanismo oxidativo (tabla 30-2).

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y antigénicas

Se han desarrollado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos específicos para *N. gonorrhoeae* encaminadas a la detección directa de las bacterias en las muestras clínicas. Las pruebas que usan esta tecnología son sensibles, específicas y rápidas (se dispone de los resultados en 4 horas). También se han comercializado ensayos combinados para N. *gonorrhoeae* y *Chlamydia*. En muchos laboratorios, los cultivos de estos dos patógenos han sido sustituidos por estas pruebas. El principal problema de este enfoque es que no se puede emplear para vigilar la resistencia a antibióticos de los patógenos identificados.

En las últimas décadas se han empleado con frecuencia pruebas comerciales de detección de antígenos capsulares de *N. meningitidis* en el LCR, la sangre y la orina (donde se excretan los antígenos), pero han dejado de utilizarse recientemente debido a que su sensibilidad es menor que la asociada a la tinción de Gram y a la posibilidad de obtener reacciones falsas positivas, en especial en las muestras de orina.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Tradicionalmente la penicilina ha constituido el antibiótico de elección en el tratamiento de la gonorrea; sin embargo, no se utiliza en la actualidad debido a que la concentración del fármaco necesaria para destruir las células «susceptibles» se ha elevado de manera gradual y la resistencia manifiesta derivada de la producción de (B-lactamasas (codificada en plásmidos) o las modificaciones cromosómicas de las proteínas de unión a penicilina y la permeabilidad de la pared celular se han tornado frecuentes. La resistencia a penicilina codificada en el cromosoma también se relaciona con resistencia a la tetraciclina, eritromicina y los aminoglucósidos. Igualmente, la prevalencia de la resistencia al grupo de la fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, se ha incrementado en Asia, las islas del Pacífico (como Hawai), California, y en los hombres homosexuales de algunas ciudades estadounidenses.

Actualmente, los *Centersfor Disease Control and Prevention* (CDC) de EE.UU. recomiendan no utilizar una fluoroquinolona como tratamiento de infecciones gonocócicas en áreas en las que sea frecuente la resistencia. Estos pacientes deben recibir ceftriaxona como tratamiento empírico inicial. Si no se ha excluido la infección por *Chlamydia trachomatis*, el tratamiento se combinará con una dosis única de acitromicina o una pauta de 1 semana de doxiciclína.

N. meningitidis continúa siendo sensible a penicilina, aunque han aparecido algunas publicaciones acerca de la apari-

ción de resistencia de bajo nivel. Se debe administrar una cefalosporina de espectro ampliado (como ceftriaxona) o cloranfenicol a los pacientes incapaces de recibir penicilina.

Aunque existe un gran interés en desarrollar una vacuna frente a N. *gonorrhoeae,* no se dispone de ninguna vacuna en la actualidad. No se conoce adecuadamente la inmunidad frente a la infección por N. *gonorrhoeae.* Se pueden detectar anticuerpos frente a los autógenos de los *pili,* así como frente a las proteínas Por y frente a LOS. Sin embargo, personas con promiscuidad sexual suelen padecer múltiples reinfecciones. Esta falta de inmunidad protectora se explica en parte por la diversidad antigénica de las cepas gonocócicas. La región variable del extremo carboxiterminal de las pilinas es la porción inmunodominante de la molécula. Los anticuerpos que se producen contra esta región protegen frente a la reinfección por una cepa homologa, pero la protección cruzada contra una cepa heteróloga es incompleta. Esta diversidad antigénica explica también la falta de eficacia de las vacunas que se han desarrollado contra las pilinas.

La quimioprofilaxis tampoco es eficaz, excepto en el caso de la protección de los recién nacidos frente a las infecciones oculares gonocócicas (oftalmía gonocócica), en las que se utilizan de forma habitual nitrato de plata al 1%, tetraciclina al 1% o ungüentos oculares de eritromicina al 0,5%. El uso profiláctico de penicilina para prevenir la enfermedad genital carece de eficacia y puede seleccionar cepas resistentes.

Los mayores esfuerzos para frenar la epidemia de gonorrea se centran en la educación, la detección precoz y el control y seguimiento de los contactos sexuales. Es importante recalcar que la gonorrea no es una enfermedad banal. Las infecciones crónicas pueden producir esterilidad, mientras que las infecciones asintomáticas pueden perpetuar el reservorio de la enfermedad y dar lugar a mayor incidencia de infecciones diseminadas.

Es improbable que se consiga la erradicación del grupo de portadores sanos de N. *meningítidis.* Por este motivo, la investigación se ha centrado en el tratamiento profiláctico de las personas expuestas a los pacientes con la enfermedad, y en aumentar la inmunidad ante los serogrupos que se asocian con mayor frecuencia con la enfermedad. Las sulfonamidas y la penicilina carecen de eficacia en la eliminación del estado de portador. Actualmente se recomienda un tratamiento profiláctico basado en rifampicina, ciprofloxacino o ceftriaxona.

Se han desarrollado vacunas dirigidas contra los polisacáridos capsulares específicos de grupo para la inmunoprofilaxis mediada por anticuerpos. Se ha puesto a punto una vacuna polivalente eficaz frente a los serogrupos A, C, Y y W135, la cual se puede administrar a los niños mayores de 2 años. Sin embargo, la vacuna se puede usar en niños más pequeños porque no responden a los antígenos polisacáridos. La conjugación de los antígenos de los polisacáridos a los transportadores de proteínas ha sido útil en la vacuna de *Haemophüus influenzae,* y se está evaluando en la actualidad una vacuna similar para *N. meningítidis.* No obstante, el polisacárido del serogrupo B es un inmunógeno débil y no puede inducir una respuesta de anticuerpos protectores. Por tanto, la inmunidad al serogrupo B de *N, meningítidis* se debe desarrollar de forma natural después de la exposición a antígenos de reactividad cruzada. La vacunación con una suspensión que contenga el serogrupo A se puede utilizar para controlar un brote de la enfermedad, en viajeros a zonas hiperendémicas, o en personas con un mayor riesgo de padecer la enfermedad (p. ej., pacientes con alteraciones del complemento).

Otras especies de *Neisseria*

Las especies de *Neissería* como *Neissería sícca* y *Neissería mucosa* se desarrollan como microorganismos comensales en la bucofaringe. Estos microorganismos se han visto implicados en casos aislados de meningitis, osteomielitis y endocarditis, así como en infecciones broncopulmonares, otitis media aguda o sinusitis agudas. No se conoce la verdadera incidencia de las infecciones respiratorias producidas por estos microorganismos debido a que la mayor parte de las muestras presenta contaminación por las secreciones orales. Sin embargo, la presencia de un gran número de diplococos gramnegativos asociados con células inflamatorias en una muestra respiratoria recogida de forma correcta respaldaría el papel etiológico de estos microorganismos. La mayor parte de las cepas de *N. sicca* y N. *mucosa* es sensible a la penicilina, aunque se han visto resistencias de bajo valor relacionadas con una alteración de una proteína de unión a la penicilina (p. ej., PBP_2).

í'sj'jíjfíí

Eikenella corrodens

A principios de los años sesenta, los trabajadores del CDC clasificaron a un grupo de bacilos gramnegativos pequeños y de crecimiento exigente como miembros del grupo HB (llamados así por el primer paciente infectado por la cepa inicial). Los microorganismos se dividieron posteriormente en el subgrupo HB-1 (conocido ahora como *Eikenella corrodens),* el subgrupo HB-2 *(Haemophüus aphrophilus;* véase capítulo 35) y el subgrupo HB-3 *(Actinobacillus actinomycetemcomitans;* véase capítulo 35). Además de ser morfológicamente parecidos, estos microorganismos colonizan la bucofaringe del ser humano y, en el seno de una enfermedad cardíaca preexistente, pueden producir una endocarditis bacteriana subaguda. De hecho, el grupo de bacilos gramnegativos de crecimiento exigente que se asocia a la endocarditis subaguda se conoce con el acrónimo de HACEK *(H. aphrophilus, A. actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, E. corrodens* y *Klingella kingae).*

E. corrodens un bacilo gramnegativo inmóvil no esporulado anaerobio facultativo de un tamaño intermedio (0,2x2 |im). El microorganismo recibe su nombre de Eiken, quien describió la bacteria y observó la capacidad del microorganismo para hacer un hueco o «corroer» el agar (por su capacidad para romper el ácido poligalactourónico). *E. corrodens* es un habitante normal de las vías respiratorias superiores del ser humano,

pero resulta difícil de detectar a no ser que se usen medios de cultivo selectivos debido a sus exigentes requerimientos de crecimiento. Es un patógeno oportunista que produce infecciones en pacientes que están inmunodeprimidos o tienen enfermedades o traumatismos de la cavidad oral. *E. corrodens* se aisla con mayor frecuencia en el marco de las mordeduras a personas o de lesiones por puñetazos. Otras infecciones son la endocarditis, la sinusitis, la meningitis, los abscesos cerebrales, la neumonía y los abscesos pulmonares. Debido a que la mayor parte de las infecciones se origina en la bucofaringe, es frecuente que en los cultivos esté presente una mezcla polimicrobiana de bacterias aerobias y anaerobias.

Al tratarse de un microorganismo exigente y de crecimiento lento, *E. corrodens* necesita dióxido de carbono al 5% o al 10% para crecer. Se observan colonias pequeñas (0,5 a 1 mm) tras 48 horas de incubación en agar sangre o agar chocolate, pero el microorganismo crece mal o no lo hace en absoluto en los medios selectivos para bacilos gramnegativos. La capacidad de horadar el agar es una propiedad diferencial útil, pero menos de la mitad de las cepas muestra este rasgo. El microorganismo produce también un olor característico a lejía. Por tanto, la identificación preliminar del microorganismo se puede hacer si se observa que un bacilo gramnegativo de crecimiento lento horada el agar sangre y produce olor similar al de la lejía. *E. corrodens* es sensible a penicilina, ampicilina, las cefalosporinas de amplio espectro, tetraciclinas y fluoroquinolonas, pero es resistente a oxacilina, las cefalosporinas de primera generación, clindamicina, eritromicina y los aminoglucósidos. Por tanto, *E. corrodens* es resistente a muchos de los antibióticos que se seleccionan de forma empírica para tratar las infecciones de las mordeduras.

Kingella kingae

Las especies de *Kingella* son cocobacilos gramnegativos que morfológicamente se parecen a las especies de *Neisseria, y* que residen en la bucofaringe del ser humano. Las bacterias son anaerobias facultativas, fermentan los hidratos de carbono y tienen necesidades de crecimiento exigentes. *K. kingae,* la especie que se aisla con mayor frecuencia, ha sido fundamentalmente responsable de artritis séptica en niños y de endocarditis en pacientes de todas las edades. Debido a que este microorganismo crece lentamente, su detección en muestras clínicas puede requerir un período de incubación de, al menos, 3 días. La mayoría de las cepas es sensible a antibióticos P-lactámicos, como penicilina, las tetraciclinas, eritromicina, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una profesora de 22 años se trasladó al servicio de urgencias con antecedentes de 2 días de evolución de cefalea y fiebre. El día de su ingreso, la paciente no había acudido a la escuela ni había llamado para dar una explicación. Al enterarse de esto, la madre de la profesora fue a su apartamento, donde encontró a la paciente en la cama, confusa y muy agitada. Cuando llegó a urgencias, la paciente estaba semiinconsciente. Tenía lesiones purpúricas en el tronco y en los brazos. El análisis del LCR mostró 380 células/mm^3 (96% de leucocitos polimorfonucleares), y una concentración de proteínas de 220 mg/dl y de glucosa de 32 mg/dl. La tinción de Gram del LCR reveló la presencia de numerosos diplococos gramnegativos, y este mismo microorganismo se aisló en la sangre y en el LCR. La paciente falleció a pesar del inicio precoz del tratamiento con penicilina.

1. ¿Cuál es el microorganismo que con mayor frecuencia es responsable de esta enfermedad fulminante? ¿Cuál es el origen más probable de dicho microorganismo?
2. ¿A qué personas se les debe administrar quimioprofilaxis? ¿Cuáles son los criterios para administrar esta quimioprofilaxis?
3. ¿Qué otras enfermedades produce este microorganismo?
4. ¿Qué factores de virulencia se han asociado a otras especies bacterianas de este género?

Bibliografía

Campos J et al: Genetic diversity of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis, JInfectDis* 166:173-177, 1992.

Jackson LA et al: Prevalence of *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in the United States: 1991, / *Infect Dis* 169:438-441,1994.

Knapp JS: Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, *Clin MicrobiolNewsletter* 21:1-7, 1999.

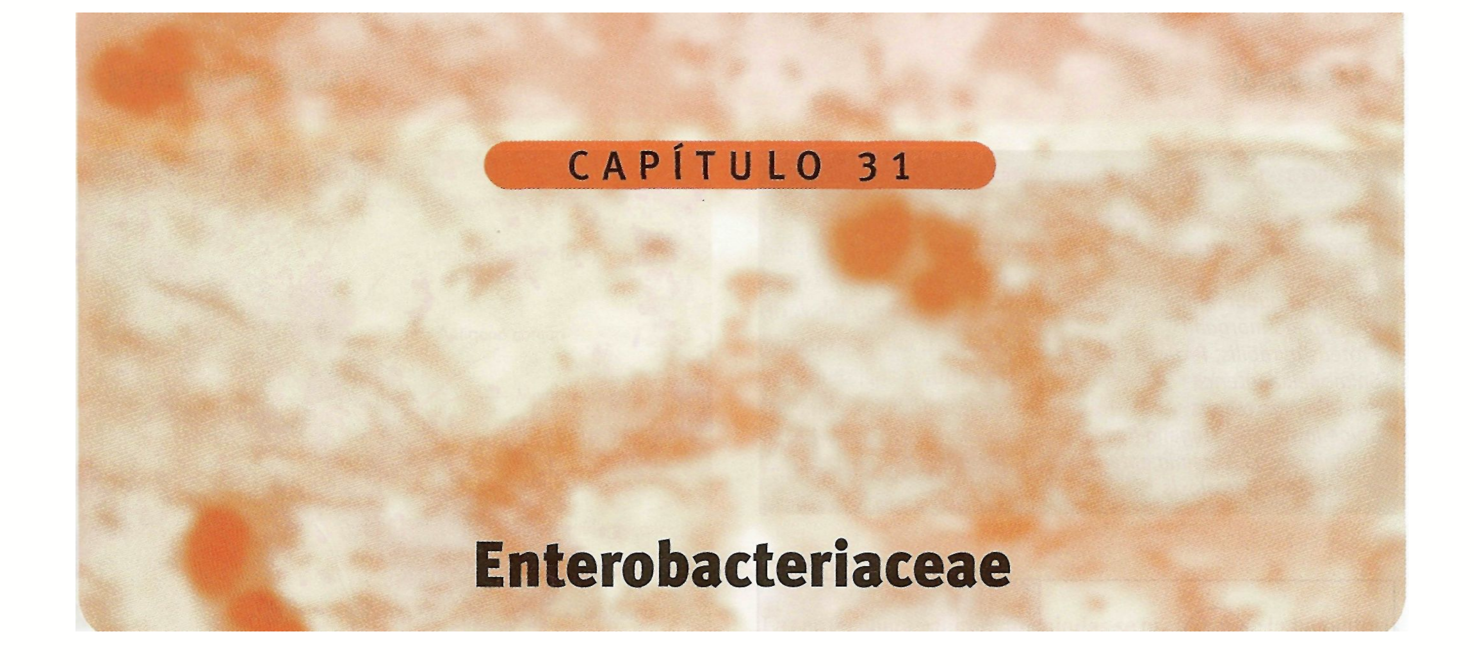
MacLennan JM et al: Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjúgate vaccine in infants: A randomized controlled trial, *JAMA* 283:2795-2801, 2000.

Rosenstein NE et al: The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996, / *Infecí Dis* 180:1894-1901,1999.

Stephens DS et al: Interaction of *Neisseria meningitidis* with human nasopharyngeal mucosa: Attachment and entry into columnar epithelial cells,*} Infecí Dis* 148:369-376, 1983.

Van Deuren M et al: Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management, *Clin MicrobiolRev* 13:144-166, 2000.

Winstead JM et al: Meningococcal pneumonía: Characterization and review of cases seen over the past 25 years, *Clin Infect Dis* 30:87-94,2000.



Enterobacteriaceae

La familia Enterobacteriaceae es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos con importancia clínica. Se han descrito 40 géneros con más de 150 especies. Estos géneros se han clasificado según sus propiedades bioquímicas, estructura antigénica e hibridación y secuenciación de los ácidos nucleicos. A pesar de la complejidad de esta familia, menos de 20 especies son las responsables de más del 95% de las infecciones (cuadro 31-1).

Las enterobacteria son microorganismos ubicuos, se encuentran de forma universal en el suelo, el agua y la vegetación y también en la flora intestinal normal de muchos animales, incluido el ser humano. Producen una gran variedad de enfermedades en el ser humano, como el 30% al 35% de las septicemias, más del 70% de las infecciones del aparato urinario (IAU) y muchas infecciones intestinales. Algunos microorganismos (p. ej., *Salmonella typhi, Shigella, Yersinia pesüs)* se asocian siempre a enfermedad, mientras que otros (p. ej., *Escherichia coli, Klebsieüa pneumoniae, Proteus mirabílis)* forman parte de la microflora comensal normal y pueden producir infecciones oportunistas. Existe un tercer grupo de enterobacterias: normalmente son microorganismos comensales, pero se pueden convertir en patógenas cuando adquieren genes con factores de virulencia presentes en plásmidos, bacteriófagos o islas de patogenicidad (p. ej., E. *coli* asociada a gastroenteritis). Las infecciones por enterobacterias se pueden originar de un reservorio animal (p. ej., la mayoría de *Salmonella, Yersinia),* de un portador humano (p. ej., *Shigella, S. tiphy)* o de la diseminación endógena de los microorganismos en un paciente vulnerable (p. ej., E. *coli)* y pueden afectar virtualmente a todas las zonas corporales (figura 31-1).

Fisiología y estructura ^^

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son bacilos gramnegativos de tamaño intermedio (0,3 a lx 1 a 6 um) (figura 31-2). Comparten un antígeno común **(antígeno común enterobacteriano),** pueden ser inmóviles o móviles con flagelos perítricos (figura 31-3), y no forman esporas. Todos los miembros pueden crecer rápidamente de forma aerobia o anaerobia (anaerobios facultativos) en varios medios no selectivos (p. ej., agar sangre) y selectivos (p. ej., agar MacConkey). La familia Enterobacteriaceae tiene unos requerimientos nutricionales sencillos: fermentan la glucosa, reducen los nitratos y son catalasa-positivos y **oxidasa-negativos.** La ausencia de actividad de citocromo oxidasa es una característica importante, debido a que se puede determinar rápidamente mediante una sencilla prueba, y se utiliza para diferenciar a las enterobacterias de otros bacilos gramnegativos fermentadores y no fermentadores. Tan sólo existen algunas excepciones a esta regla (p. ej., *Plesiomonas shigelloides* es una especie oxidasa-positiva; *Klebsiella granulomatis* no se puede cultivar en medios convencionales).

Las características de las colonias de estos microorganismos en los diferentes medios se han utilizado para distinguir a los miembros más frecuentes de la familia Enterobacteriaceae. Por ejemplo, la capacidad de **fermentar lactosa** se ha utilizado para distinguir a las cepas fermentadoras de lactosa (p. ej., *Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter* y *Serratía)* de las cepas que no fermentan lactosa o lo hacen lentamente (p. ej., *Proteus, Salmonella, Shigella* y *Yersinia spp.).* La resistencia a las sales biliares en algunos medios selectivos se ha utilizado para separar a los patógenos entéricos (p. ej., *Shigella, Salmonella)* de los microorganismos comensales que se inhiben con las sales biliares (p. ej., bacterias grampositivas y algunas gramnegativas que están presentes en el aparato digestivo). Algunas enterobacterias tienen cápsulas prominentes (p. ej., algunas cepas de *Enterobacter* y *Escherichia),* mientras que otras están rodeadas de una capa viscosa difusible y suelta.

El **lipopolisacárido (LPS)** termoestable es el principal antígeno de la pared celular y está formado por tres componentes: el polisacárido somático O más externo, una región

CUADRO 31-1. Enterobacterias frecuentes con significación clínica

Citrobacter freundii, Citrobacter koserí
Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae
Escheríchia coli
Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus mirabilis, Proteus vulgarís
Salmonella entérica
Serratia marcescens
Shigella sonnei, Shigella flexneri
Yersinia pestis, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis

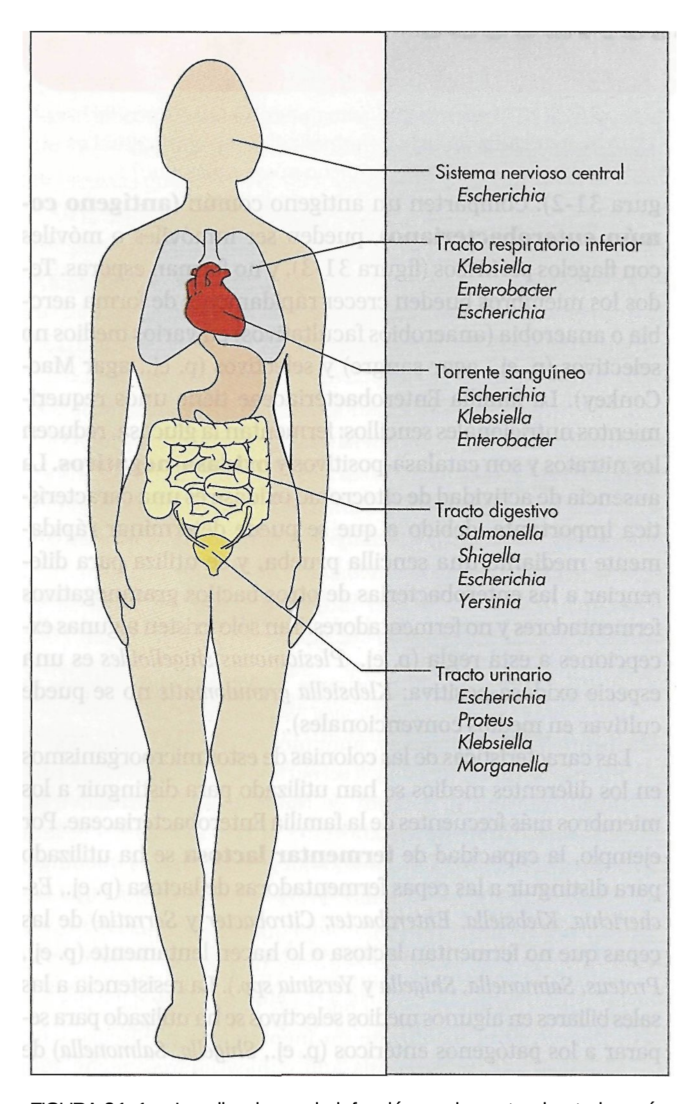


FIGURA 31-1. Localizaciones de infección por las enterobacterias más frecuentes, enumeradas por orden de prevalencia.

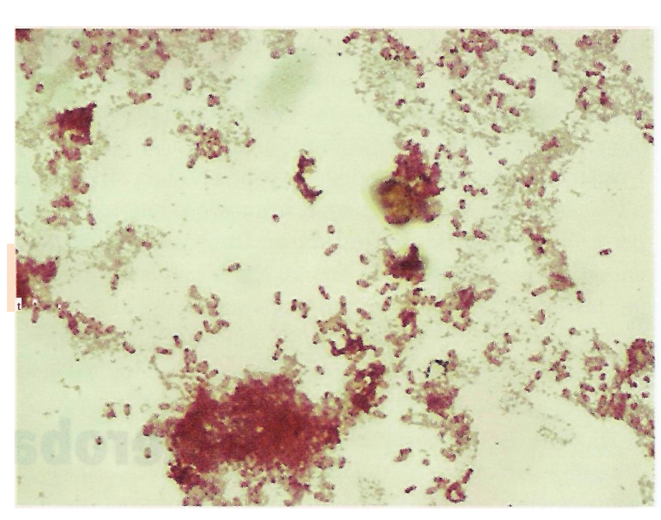


FIGURA 31-2. Tinción deGram de *Salmonella typhi* en un hemocultivo positivo. Obsérvese la intensa tinción de los extremos de las células bacterianas. Esta «tinción bipolar» es un rasgo distintivo de la familia Enterobacteriaceae.



FIGURA 31-3. Tinción de *Escheríchia coli* para demostrar la presencia de flagelos perítricos.

central polisacarídica compartida por todas las enterobacterias (antígeno común enterobacteriano) y el lípido A (figura 31-4). El antígeno común también existe como glucolípido libre en la membrana externa. La clasificación serológica de las enterobacterias se basa en tres grandes grupos de antígenos: los polisacáridos somáticos O, los antígenos capsulares K (polisacáridos específicos de tipo) y las proteínas flagelares H. Los antígenos específicos O están presentes en cada género, aunque es frecuente la reactividad cruzada entre los géneros que están muy relacionados (p. ej., *Salmonella* con *Citrobacter*, *Escheríchia* con *Shigella).* Estos antígenos se detectan mediante aglutinación con anticuerpos específicos. Los antígenos K termolábiles pueden interferir en la detección de los antígenos O. Este problema se resuelve al hervir el microorganismo con el fin de eliminar el antígeno K termolábil y exponer el antígeno O termoestable.

Diferentes géneros pertenecientes o no a la familia Enterobacteriaceae poseen antígenos K; por ejemplo, el antígeno Kl de E. *coli* está presente en *Neisseria meningiüdis* y *Haemophilus influenzae*, y *Klebsiella pneumoniae* tiene reactividad cruzada con *Streptococcus pneumoniae.* Los antígenos H son proteínas flagelare

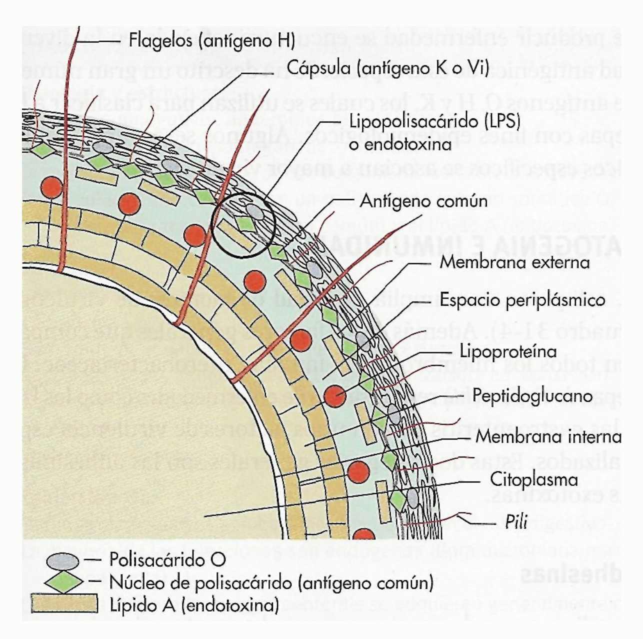


FIGURA 31-4. Estructura antigénica de las enterobacterias.

CUADRO 31-2. Factores de virulencia que se asocian con frecuencia a las enterobacterias
Endotoxina
Cápsula
Variación de fase antigénica
Secuestro de factores de crecimiento
Resistencia al efecto bactericida del suero
Resistencia antimicrobiana

termolábiles. Pueden estar ausentes en una célula o bien sufrir variaciones antigénicas y estar presentes en dos fases.

La mayor parte de las enterobacterias son móviles, con excepción de las cepas más frecuentes de *Klebsiella, Shigella* y *Yersinia*. Las cepas móviles poseen **flagelos** perítricos (distribuidos sobre la superficie de la bacteria, a diferencia de los flagelos polares que se localizan en uno o ambos extremos). Un gran número de enterobacterias posee, asimismo, fimbrias (también conocidas como *pili),* las cuales se han subdividido en dos clases generales: fimbrias comunes codificadas por el cromosoma y *pili* sexuales codificados por plásmidos conjugativos. Las **fimbrias comunes** revisten importancia en la capacidad de la bacteria de adherirse a receptores específicos de la célula anfitriona, mientras que los ***pili* sexuales o conjugativos** facilitan el proceso de transferencia genética horizonal entre las bacterias.

Patogenia e inmunidad

Se han identificado numerosos factores de virulencia en los miembros de la familia Enterobacteriaceae. Algunos son comunes a todos los géneros (cuadro 31-2), mientras que otros son específicos de las cepas virulentas.

ENDOTOXINA

La **endotoxina** es un factor de virulencia que comparten las bacterias gramnegativas aerobias y algunas anaerobias. La actividad de esta endotoxina depende del componente lipido A del lipopolisacárido que se libera durante la lisis celular. Muchas de las manifestaciones sistémicas de las infecciones por bacterias gramnegativas se inician por la endotoxina, entre ellas las siguientes: activación del complemento, liberación de citocinas, leucocitosis, trombopenia, coagulación ihtravascular diseminada, fiebre, disminución de la circulación periférica, *shock* y muerte.

CÁPSULA

Las enterobacterias encapsuladas se protegen de la fagocitosis mediante los antígenos capsulares hidrofílicos, los cuales repelen la superficie hidrofóbica de la célula fagocítica. Estos antígenos interfieren en la unión de los anticuerpos a las bacterias y son poco imunógenos o activadores del complemento. Sin embargo, el papel protector de la cápsula se reduce cuando el paciente desarrolla anticuerpos anticapsulares específicos.

VARIACIÓN DE FASE ANTIGÉNICA

La expresión del antígeno capsular K y del antígeno flagelar II están bajo control genético del microorganismo. Cada uno de estos antígenos se puede expresar alternativamente o bien no expresarse en absoluto (variación de fase), una característica que protege a las bacterias de la destrucción celular mediada por anticuerpos.

SISTEMAS DE SECRECIÓN DE TIPO III

Varias bacterias distintas (p. ej., *Yersinia, Salmonella, Shigella, Escheríchia enteropatógena, Pseudomonas, Chlamydia)* poseen un mismo sistema efector para traspasar sus factores de virulencia a las células eucariotas diana. Este sistema, conocido como **sistema de secreción de tipo III,** se compone de alrededor de 20 proteínas que facilitan la secreción de los factores de virulencia bacterianos. El sistema de secreción de tipo III se puede concebir como una jeringa molecular formada por unas 20 proteínas que facilitan la secreción de los factores bacterianos de virulencia cuando la bacteria entra en contacto con las células del organismo anfitrión. Aunque los factores de virulencia y sus efectos son diferentes en los distintos bacilos gramnegativos, el mecanismo general por el que se introducen los factores de virulencia es el mismo. La ausencia del sistema de secreción de tipo III comporta la pérdida de virulencia de las bacterias.

SECUESTRO DE FACTORES DE CRECIMIENTO

Los medios de cultivo enriquecidos aportan nutrientes a los microorganismos, pero las bacterias se tienen que comportar

como carroñeras con los nutrientes en condiciones *in vivo*. El hierro es un importante factor de crecimiento para las bacterias, pero se encuentra unido a las proteínas hemo (p. ej., hemoglobina, mioglobina) o a las proteínas quelantes del hierro (p. ej., transferrina, lactoferrina). Las bacterias contrarrestan esta unión con la producción de compuestos propios o sideróforos que compiten en la quelación del hierro (p. ej., **enterobactina** y **aerobactina)**. El hierro se puede liberar, igualmente, desde las células del anfitrión como consecuencia de la acción de hemolisinas sintetizadas por las bacterias.

RESISTENCIA AL EFECTO BACTERICIDA DEL SUERO

Mientras que muchas bacterias se pueden eliminar rápidamente de la sangre, los microorganismos virulentos que son capaces de producir infecciones sistémicas son con frecuencia resistentes a la acción bactericida del suero. Aunque la cápsula bacteriana puede proteger a los microorganismos de este efecto bactericida, otros factores evitan la unión de los componentes del complemento a las bacterias y su eliminación posterior mediada por el complemento.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Con la misma rapidez con la que se introducen nuevos antibióticos, los microorganismos desarrollan resistencias a estos. Esta resistencia puede estar codificada en plásmidos transferibles e intercambiarse entre especies, géneros e incluso familias de bacterias.

Escherichia coli (cuadro 31-3)

El género *Escherichia* se compone de cinco especies, de las que E. *coli* es la más frecuente y la más relevante desde el punto de vista clínico. Este microorganismo se asocia a una gran variedad de enfermedades, como septicemia, TAU, meningitis y gastroenteritis. Como era de esperar, la multitud de cepas capaces de producir enfermedad se encuentra reflejada en la diversidad antigénica de esta especie. Se ha descrito un gran número de antígenos O, H y K, los cuales se utilizan para clasificar a las cepas con fines epidemiológicos. Algunos serogrupos antigénicos específicos se asocian a mayor virulencia.

CUADRO 31-3. Factores de virulencia especializados que se asocian a *Escherichia coli*

Adhesinas:
Antígenos del factor de colonización CFA/I, CFA/II y CFA/III
Fimbrias de adherencia agregativa AAF/I y AAF/II
Proteína formadora de *pili* (Bfp)
Intimina
Pili P
Proteína Ipa
Fimbrias Dr

Exotoxinas:
Toxinas termoestables STa y STb
Toxinas Shiga Stx-1 y Stx-2
Hemolisina HlyA
Toxinas termolábites LT-I y LT-II

PATOGENIA E INMUNIDAD

E. *coli* posee una amplia variedad de factores de virulencia (cuadro 31-4). Además de los factores generales que comparten todos los miembros de la familia Enterobacteriaceae, las cepas de *Escherichia* responsables de enfermedades como las IAU y las gastroenteritis poseen unos factores de virulencia especializados. Estas dos categorías generales son las adhesinas y las exotoxinas.

Adhesinas

E. *coli* es capaz de permanecer en el aparato urinario o en el aparato digestivo como consecuencia de su capacidad de adherencia a las células en estas localizaciones para evitar ser eliminado por el efecto de arrastre de la orina que se expulsa con la micción o por la motilidad intestinal. Las cepas de E. *coli* poseen numerosas adhesinas muy especializadas. Estas incluyen factores antígenos del factor de colonización (CFA/I, CFA/II, *CFA/lll)*, fimbrias de adherencia y agregación (AAF/I, AAF/III), *pili* que forman haces (Bfp), intimina, *pili* P (que también se une a los antígenos del grupo sanguíneo P), proteína Ipa (antígeno del plásmido de invasión) y fimbrias Dr (que se unen a los antígenos del grupo sanguíneo Dr).

Exotoxinas

E. *coli* produce también un espectro variado de exotoxinas. Estas incluyen las toxinas Shiga (Stx-1, Stx-2), las toxinas termoestables (STa, STb) y las toxinas termolábiles (LT-I y LT-II). Por otra parte, las hemolisinas (HlyA) se consideran importantes en la patogenia de la enfermedad producida por E. *coli* uropatógeno. El mecanismo preciso de funcionamiento de estas toxinas se describe en los siguientes apartados.

EPIDEMIOLOGÍA

Un gran número de células de E. *coli* están presentes en el aparato digestivo, y estas bacterias son una causa frecuente de septicemia, meningitis neonatal, infecciones del aparato urinario y gastroenteritis. Por ejemplo, E. *coli* son: 1) los bacilos gramnegativos que se aislan con una frecuencia mayor en los pacientes con septicemia (figura 31-5); 2) responsables de producir más del 80% de las IAU adquiridas en la comunidad, así como la mayoría de las infecciones nosocomiales, y 3) causa importante de gastroenteritis en los países en vías de desarrollo. La mayoría de las infecciones (con excepción de la meningitis neonatal y de la gastroenteritis) son endógenas, es

CUADRO 31-4. Resumen de *Escherichia coli*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos
Fermentadores; oxidasa-negativos
La membrana externa hace al microorganismo sensible a la desecación
El lipopolisacárido consiste en un polisacárido externo somático O, un núcleo polisacárido (antígeno común) y el lípido A (endotoxina)

Virulencia;
Véanse cuadros 31-2 y 31-3
Endotoxina
Barrera de permeabilidad de la membrana externa
Adhesinas (p. ej., antígeno del factor de colonización, adhesinas Dr)
Exotoxinas (p. ej., enterotoxinas termoestables y termolábiles, toxinas Shiga)
Capacidad invasiva

Epidemiología:
Bacilos gramnegativos aerobios más frecuentes en el tubo digestivo
La mayoría de las infecciones son endógenas (flora microbiana normal del paciente)
Las cepas que producen gastroenteritis se adquieren generalmente de forma exógena

Enfermedades:
Bacteriemia (el bacilo gramnegativo que se aisla con más frecuencia en EE.UU.)
Infección del aparato urinario (la causa bacteriana más frecuente de ITU; limitada a la vejiga (cistitis), o se puede extender hasta los riñones (pielonefritis) o la próstata (prostatitis)
Al menos cinco grupos patogénicos diferentes pueden producir gastroenteritis: ECET, ECEP, ECEI, ECEH y ECEA; la mayoría producen infecciones en los países en desarrollo, aunque ECEH es una causa importante de colitis hemorrágica (CH) y de síndrome hemolítico urémico (SHU) en EE.UU.
Meningitis neonatal (generalmente con cepas que tienen el antígeno capsular KI)
Infecciones intraabdominales (asociadas a perforación intestinal)

Diagnóstico:
Los microorganismos crecen rápidamente en la mayoría de los medios de cultivo
Los patógenos entéricos, salvo ECEH, únicamente se detectan en laboratorios de referencia o de investigación

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento de la infección por patógenos entéricos es sintomático, excepto en la enfermedad diseminada
El tratamiento con antibióticos es guiado por pruebas *in vitro* de susceptibilidad
La antibioterapia se controla con medidas adecuadas de control de infecciones para reducir el riesgo de infecciones nosocomiales (p. ej., restringir el uso de antibióticos, evitar la utilización innecesaria de sondas urinarias)
Mantenimiento de buenas condiciones de higiene para reducir el riesgo de exposición a las cepas que producen gastroenteritis
Cocinar bien la carne de vaca para reducir el riesgo de infecciones por ECEH

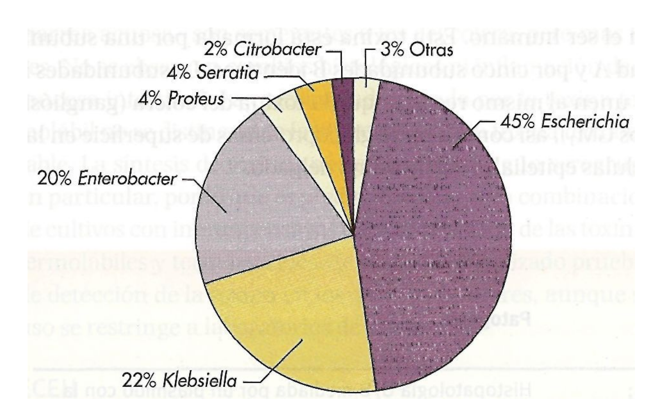


FIGURA31-5. Incidencia de enterobacterias que se asocian a bacteriemia. (Los datos aparecen por cortesía del *Barnes-Jewish Hospital,* St. Louis.)

decir, algunas células de *E. coli* que forman parte de la flora bacteriana normal del paciente son capaces de producir una infección cuando las defensas del mismo se encuentran alteradas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Septicemia

De forma característica, la septicemia producida por los bacilos gramnegativos como E. *coli* proviene de infecciones del aparato urinario o digestivo (p. ej., perforación gastrointestinal que provoca una infección intraabdominal). La mortalidad que se asocia a la septicemia por E. *coli* es elevada en pacientes cuya inmunidad está alterada, o en los que la infección primaria se localiza en el abdomen o en el sistema nervioso central (SNC).

Infección del aparato urinario

La mayoría de los bacilos gramnegativos que producen IAU se originan en el colon, contaminan la uretra, ascienden hasta la vejiga y pueden migrar hasta el riñon o la próstata. Aunque la mayoría de las cepas de E. *coli* puede producir IAU, la enfermedad se relaciona con mayor frecuencia a ciertos serogrupos específicos. Estas bacterias son especialmente virulentas por su capacidad para producir adhesinas (principalmente *pili* P, AAF/I, AAF/H y Dr), las cuales se unen a las células que recubren la vejiga y el aparato urinario superior (evitando la eliminación de las bacterias durante la micción), y hemolisina HlyA, que lisa los hematíes y otros tipos celulares (llevando a la liberación de citocinas y a la estimulación de la respuesta inflamatoria).

Meningitis neonatal

E. *coli* y los estreptococos del grupo B causan la mayoría de las infecciones del SNC en los niños menores de 1 mes. Alrededor del 7 5 % de las cepas de E. *coli* poseen el antígeno capsular K1. Este serogrupo está habitualmente presente en el aparato digestivo de las mujeres embarazadas y de los recién nacidos. Sin embargo, no se conoce cuál es el mecanismo que gobierna la predilección de este serogrupo por la enfermedad en los neonatos.

Gastroenteritis

Las cepas de E. coli que provocan gastroenteritis se subdividen en los cinco principales grupos siguientes: E. *coli* enteropatógena (ECEP), E. *coli* enterotoxígena (ECET), E. *coli* enterohemorrágica (ECEH), E. *coli* enteroinvasiva (ECEI) y E. *coli* enteroagregativa (ECEA) (tabla 31-1).

ECEP

Las cepas **enteropatógenas de *E. coli*** fueron las primeras en asociarse a la enfermedad diarreica y continúan siendo la principal causa de diarrea infantil en los países pobres. La enfermedad es rara en niños mayores y en adultos, tal vez debido al desarrollo de inmunidad protectora. Aunque se han asociado algunos serogrupos específicos O a brotes de diarrea por ECEP en las guarderías, no se recomienda estudiar el serotipo de una cepa E. *coli* aislada en una infección esporádica o endémica, salvo en caso de estudios epidemiológicos.

La infección se caracteriza por la adhesión bacteriana a las células epiteliales del intestino delgado con la destrucción posterior de las microvellosidades **(histopatología por unión/borrado [U/B]).** Los genes del «*locus* de borrado enterocítico (LBE)» se hallan en una isla de potencial patogénico. Esta isla incluye más de 40 genes y se ocupa de la unión y la destrucción de la superficie mucosa del anfitrión. Las cepas ECEP forman microcolonias en la superficie de las células epiteliales en las que las bacterias se unen a las células del organismo anfitrión a través de unas estructuras en forma de copa. Inicialmente se establece una unión laxa medida por los *pili* que forman haces, seguida de una secreción activa de proteínas por el sistema de secreción bacteriano de tipo III hacia la célula epitelial anfitriona. Una proteína, el **receptor de la intimina translocada (Tir),** se inserta en la membrana epitelial (este proceso está mediado por otras dos proteínas secretadas) y actúa como receptor de una adhesina bacteriana de la membrana externa, la **intimina.** La diarrea acuosa típica de esta entidad se debe a la absorción inadecuada derivada de la destrucción de las microvellosidades.

ECET

La enfermedad producida por ***E. coli* enterotoxígena** se observa con mayor frecuencia en los países en vías de desarrollo (se ha estimado que se registran unos 650 millones de casos al año), aunque se calcula que casi 80.000 casos se producen anualmente en viajeros procedentes de EE.UU. Las infecciones afectan a niños pequeños de los países en vías de desarrollo o a los que viajan a estas zonas. El inoculo para esta enfermedad ha de ser grande, por lo que las infecciones se adquieren fundamentalmente a través del consumo de alimentos o de agua contaminada con restos fecales. No se produce transmisión de una persona a otra.

ECET sintetiza dos clases de enterotoxinas: toxinas termolábiles (LT-1, LT-II) y toxinas termoestables (STa y STb). Mientras que la LT-II no se asocia a enfermedad en el ser humano, LT-I es funcional y estructuralmente semejante a la toxina del cólera (véase capítulo 32) y se asocia a enfermedad en el ser humano. Esta toxina está formada por una subunidad A y por cinco subunidades B idénticas. La subunidades B se unen al mismo receptor que la toxina del cólera (gangliósidos GMj), así como a otras glucoproteínas de superficie en las células epiteliales del intestino delgado.

TABLA 31-1. Gastroenteritis producidas por *Escherichia coli*

Microorganismo	Lugar de acción	Enfermedad	Patogenia
E. coli enteropatógena (ECEP)	Intestino delgado	Diarrea infantil en países subdesarrollados; diarrea acuosa y vómitos, heces no sanguinolentas	Histopatología U/B mediada por un plásmido con la alteración de la estructura normal de la microvellosidad, lo que da lugar a malabsorción y diarrea
E. coli enterotoxígena (ECET)	Intestino delgado	Diarrea del viajero; diarrea infantil en países subdesarrollados; diarrea acuosa, vómitos, espasmos abdominales, náuseas, febrícula	Enterotoxinas termoestables y/o termolábiles mediadas por plásmidos que estimulan la hipersecreción de líquidos y electrólitos
E. coli enterohemorrágica (ECEH)	Intestino grueso	Inicialmente diarrea acuosa, seguida de diarrea sanguinolenta (colitis hemorrágica) con espasmos abdominales; sin fiebre o con febrícula; puede progresar a síndrome hemolítico urémico (SHU)	Mediada por las toxinas Shiga (Stx-1, Stx-2), que interrumpen la síntesis de proteínas; lesiones U/B con la destrucción de la microvellosidad intestinal, que da lugar a disminución de la absorción
E. coli enteroinvasiva (ECEI)	Intestino grueso	Enfermedad en los países subdesarrollados; fiebre, espasmos, diarrea acuosa; puede progresar a disentería con escasas heces sanguinolentas	Invasión mediada por un plásmido y destrucción de las células que recubren el colon
E. coli enteroagregativa (ECEA)	Intestino delgado	Diarrea infantil en países subdesarrollados; diarrea del viajero; diarrrea acuosa persistente con vómitos, deshidratación y febrícula	Adherencia agregativa de los bacilos mediada por un plásmido («ladrillos apilados») con acortamiento de las microvellosidades, infiltración mononuclear y hemorragia; disminución de la absorción de líquidos

U/B, unión/borrado.

Después de la endocitosis, la subunidad A de LT-I se transloca por la membrana de la vacuola. La subunidad A tiene actividad difosfato de adenosina (ADP)-ribosiltransferasa e interacciona con una proteína de membrana (Gs) que regula la adenil ciclasa. El resultado neto es el aumento de las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), con un incremento de la secreción de cloro y disminución de la absorción de cloro y de sodio, que se manifiestan con diarrea acuosa. La exposición a la toxina estimula también la secreción de prostaglandinas y la producción de citocinas inflamatorias, lo que da lugar a una mayor pérdida de líquidos.

STa, pero no STb, se asocia a la enfermedad en el ser humano. STa es una toxina pequeña y monomérica que se une al receptor transmembrana de la guanilato ciclasa, lo que provoca un aumento de las concentraciones de guanosín monofosfato cíclico y la posterior hipersecreción de líquidos. Los genes de LT-I y STa se encuentran en un plásmido transferible, que puede portar también los genes de las adhesinas (CFA/I, CFA/n, CFA/ni). Los factores de colonización son fimbrias que reconocen unos receptores glucoproteicos específicos de la célula anfitriona (definen la especificidad de anfitrión). La aparición de enfermedad requiere la actuación de la toxina y los factores de colonización.

La diarrea secretora producida por ECET se manifesta tras un período de incubación de 1 a 2 días, y se prolonga a lo largo de un período medio comprendido entre 3 y 4 días. Los síntomas -espasmos abdominales, náuseas, vómitos (raro) y diarrea acuosa- son semejantes a los del cólera, pero más leves. No se observan cambios histológicos ni inflamación de la mucosa intestinal. La enfermedad causada por la toxina termolábil no se distingue de la provocada por la toxina termoestable. La síntesis de toxinas no se asocia a ningún serogrupo en particular, por lo que es preciso emplear una combinación de cultivos con inmunoensayos para la detección de las toxinas termolábiles y termoestables. Se han comercializado pruebas de detección de la toxina en los cultivos celulares, aunque su uso se restringe a laboratorios de referencia.

ECEH

Las cepas de ***E. coli* enterohemorrágica** son las cepas que causan con mayor frecuencia enfermedad en los países desarrollados. Se estima que estas bacterias producen 73.000 infecciones y 60 muertes al año en EE.UU. La ingestión de un inoculo que contenga menos de 100 bacterias puede producir la enfermedad. La gravedad de la enfermedad producida por ECEH varía desde una diarrea leve y no complicada hasta una **colitis hemorrágica** con dolor abdominal grave, diarrea sanguinolenta, sin fiebre o con febrícula. Se han aislado más de 50 serogrupos de ECEH; sin embargo, se cree que la mayoría de los causantes de enfermedad en el ser humano en EE.UU. pertenecen al serotipo 0157:H7.

El síndrome hemolftico urémico (SHU), un trastorno que se caracteriza por insuficiencia renal aguda, trombopenia y anemia hemolítica microangiopática, es una complicación que afecta a una proporción comprendida entre el 5% y el 10% de los niños menores de 10 años. La enfermedad por ECEH es más frecuente en los meses cálidos, y su mayor incidencia se registra en los niños menores de 5 años. La mayoría de los casos de esta enfermedad se ha atribuido al consumo de carne de vaca o de otros productos cárnicos poco cocinados, agua, leche no pasteurizada o zumos de frutas (p. ej., sidra elaborada a partir de manzanas contaminadas por heces de ganado), verduras crudas y frutas.

Inicialmente se desarrolla en los pacientes, tras un período de incubación de 3 a 4 días, una diarrea no sanguinolenta con dolor abdominal. Se observan vómitos en la mitad de los pacientes. Tras 2 días de evolución, la enfermedad puede progresar a diarrea sanguinolenta con dolor abdominal grave en el 30% al 65% de los afectados. La resolución de los síntomas suele tener lugar entre el cuarto y el noveno día en la mayoría de los pacientes que no reciben tratamiento; sin embargo, el SHU es una complicación grave de esta entidad, en especial en los niños pequeños. La muerte puede ocurrir en el 3% al 5% de los pacientes aquejados de SHU, y pueden quedar secuelas graves (p. ej., insuficiencia renal, hipertensión, manifestaciones del SNC) en hasta el 30% de los pacientes.

Las cepas de ECEH expresan la toxina Shiga (Stx-1, Stx-2, o ambas), inducen lesiones de U/B en las células epiteliales y poseen un plásmido de 60 MDa que transporta los genes de otros factores de virulencia. Stx-1 es esencialmente idéntica a la toxina Shiga producida por *Shigella dysenteriae;* Stx-2 presenta una homología del 60%. Ambas toxinas se adquieren a partir de bacteriófagos lisogénicos. Ambas poseen una subunidad A y cinco subunidades B, y estas últimas se unen a un glucolípido específico de la célula del organismo anfitrión (globotriaosilceramida, GB_3). Hay una alta concentración de receptores de GB_3 en las vellosidades intestinales y en las células endoteliales del riñon. Tras la internalización de la subunidad A, la toxina se escinde en dos moléculas, y el fragmento Ai se une al ácido ribonucleico ribosómico (ARNr) 28S e interrumpe la síntesis de proteínas. La destrucción de las vellosidades intestinales da lugar a disminución de la absorción y aumento relativo de la secreción de líquidos.

El SHU se ha asociado sobre todo a la producción de Stx-2, que destruye las células endoteliales del glomérulo. Las lesiones en las células endoteliales inducen activación de las plaquetas y acumulación de trombina, lo que a su vez da lugar a disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal aguda. Las toxinas Stx estimulan además la expresión de citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral-a [TNF-a], interleucina-6), que entre otros efectos, aumentan la expresión de GB_3.

Se han empleado dos abordajes diferentes para detectar EHE: cultivos y detección de toxinas. A diferencia de la mayoría de las cepas de *E. coli,* muchas cepas 0157 son incapaces de fermentar sorbitol. El agar de MacConkey con sorbitol (MAC-S) se ha utilizado en el cribado de muestras fecales respecto a bacterias gramnegativas sorbitol-negativas (incoloras) cuya identidad como *E. coli* 0157 se confirma posteriormente mediante pruebas serológicas y bioquímicas.

ECEI

Las cepas de ***E. coli*** enteroinvasiva son infrecuentes tanto en EE.UU. como en los países en vías de desarrollo. Las cepas patogénicas se asocian fundamentalmente a un número limitado de serotipos 0: 0124, 0143 y 0164. Las cepas presentan una estrecha relación con las propiedades fenotípicas y patogénicas de *Shigella.* Las bacterias son capaces de invadir y destruir el epitelio colónico para producir una enfermedad que se caracteriza inicialmente por diarrea acuosa. Una minoría de pacientes evoluciona a la forma disentérica de la enfermedad, la cual debuta con fiebre, espasmos abdominales y presencia de sangre y leucocitos en las heces. Un grupo de genes bacterianos transportados en un plásmido median en la invasión (genes ***plnv)*** del epitelio colónico. Las bacterias lisan después las vacuolas fagocíticas y se replican en el citoplasma de la célula. El movimiento en el citoplasma y en las células epiteliales adyacentes está regulado por la formación de colas de actina (de manera semejante a lo que sucede en el caso de *histeria).* Este proceso de destrucción de las células epiteliales con infiltración inflamatoria puede dar lugar a una ulceración colónica. La detección de cepas ECEI se limita a los laboratorios de investigación. A pesar de que se han desarrollado inmunoanálisis de detección de factores relacionados con la invasión, la utilidad de estas pruebas se ve limitada por la localización de los genes que codifican estos factores de virulencia en un plásmido de gran tamaño que desaparece con rapidez en condiciones *in vitro.*

ECEA

Las cepas de ***E. coli*** **enteroagregativo** se han visto implicadas en una diarrea acuosa, persistente y con deshidratación en niños de los países en vías de desarrollo y en personas que han viajado a estos países. La persistencia de estas bacterias se asocia a la presencia de diarrea crónica y a un retraso del desarrollo de los niños afectados. Las bacterias se caracterizan por su capacidad de aglutinarse entre sí en una organización de «ladrillos apilados». Este proceso está mediado por unas fimbrias formadoras de haces (fimbrias de adherencia agregativa I y II), las cuales son codificadas por un plásmido. ECEA estimula la secreción de mucosidad, que atrapa a las bacterias en una biopelícula que recubre el epitelio del intestino delgado. Se observa acortamiento de las microvellosidades, infiltración mononuclear y hemorragia. No se ha demostrado la síntesis de ninguna citotoxina, pero es probable que esté presente. El diagnóstico de estas infecciones se restringe fundamentalmente a los laboratorios de investigación.

Salmonella (cuadro 31-5)

La clasificación taxonómica del género *Salmonella* es problemática. Por una parte, los estudios de homología del ácido desoxirribonucleico (ADN) han demostrado que este género está formado por dos especies: *Salmonella entérica* y *Shige bongori.* *S. entérica* se subdivide, a su vez, en seis subespecies, y la mayor parte de los patógenos del ser humano se incluye en la primera subespecie, *S. entérica* subesp. *entérica.* Lamentablemente, las dos especies se han subdivido en más de 2500 serotipos diferentes; tradicionalmente se han llamado especies a los numerosos serotipos (p. ej., S. *typhi, Salmonella typhymurium, Salmonella enteritidis).* En un intento de evitar la confusión, este enfoque es el que se utiliza en esta sección. En la práctica, resulta importante diferenciar *S. typhi* de los restantes serotipos de *Salmonella.*

PATOGENIA E INMUNIDAD

Después de ser ingeridas y de pasar a través del estómago, las salmonelas son capaces de invadir y de replicarse en las **células M (micropliegues)** que se localizan en las placas de Peyer de la región terminal del intestino delgado. Típicamente estas células transportan antígenos de cuerpos extraños hasta los macrófagos subyacentes para su eliminación. Dos sistemas separados de secreción de tipo III intervienen en la invasión inicial de la mucosa intestinal (isla de patogenicidad 1 de *Salmonella* **[SPI-1])** y la enfermedad sistémica posterior **(SPI-2).** La unión a las células M está mediada por las fimbrias específicas de especie. El sistema de secreción SPI-1 introduce después las proteínas de invasión secretadas por las bacterias **(Sips** o **Ssps)** en las células M, lo que da lugar a una reorganización de la actina de las células del organismo anfitrión con la consiguiente formación de ondulaciones en la membrana. Las membranas onduladas rodean y engullen a las salmonelas, lo que permite su replicación intracelular en el fagosoma con ulterior destrucción de la célula anfitriona y extensión a células epiteliales adyacentes y al tejido linfoide. La respuesta inflamatoria limita la infección al aparato digestivo, interviene en la liberación de prostaglandinas y estimula la secreción activa de AMPc y líquidos.

Las especies de *Salmonella* se protegen también de los ácidos del estómago y del pH ácido del fagosoma mediante un **gen de respuesta de tolerancia a los ácidos (ATR).** La catalasa y la superóxido dismutasa son otros factores que protegen a las bacterias frente a la destrucción intracelular.

EPIDEMIOLOGÍA

Salmonella puede colonizar a casi todos los animales, incluyendo aves, reptiles, ganado, roedores, animales domésticos, aves y el ser humano. La propagación de un animal a otro y el uso de piensos contaminados con *Salmonella* mantiene un reservorio animal. Algunos serotipos, como *S. typhi* y *S. paratyphi,* están muy bien adaptados al ser humano y no producen enfermedad en otros anfitriones. Otras cepas de *Salmonella* (p. ej., *Salmonella choleraesuis)* están adaptadas a los animales y producen una enfermedad grave cuando infectan al ser humano. Además, muchas cepas carecen de especificidad para un organismo anfitrión y causan enfermedad tanto en los anfitriones humanos como en los animales.

CUADRO 31-5. Resumen de *Salmonella*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos
Fermentados, oxidasa-negativo
La membrana externa hace al microorganismo susceptible a la desecación
El lipopolisacárido consiste en un polisacárido externo somático 0, un núcleo polisacárido (antígeno común) y un lfpido A (endotoxina)
Más de 2500 serotipos O (conocidos generalmente como especies individuales de *Salmonella)*

Virulencia:
Véase cuadro 31-2
Tolerancia a los ácidos en las vesículas fagocíticas
Pueden sobrevivir en los macrófagos y extenderse desde el intestino a otras partes del cuerpo (fundamentalmente *S. typhí)*
Endotoxina

Epidemiología:
La mayoría de las infecciones se adquieren por comer alimentos contaminados (aves, huevos y productos lácteos son las fuentes más frecuentes de la infección)
Transmisión directa feco-oral en los niños *S. typhi* y S. *paratyphi* son patógenos humanos estrictos (no hay reservorio alternativo); estas infecciones pasan de una persona a otra; es frecuente la colonización prolongada y asintomática
Las personas con riesgo de infección son las que comen aves o huevos mal cocinados, los pacientes con valores bajos de ácido gástrico y los pacientes inmunodeprimidos (especialmente los pacientes afectados por el SIDA)
Las infecciones tienen distribución universal, fundamentalmente en los meses cálidos del año

Enfermedades:
Colonización asintomática (principalmente con *S. typhi y* 5. *paratyphi)*
Fiebre entérica (llamada también fiebre tifoidea [5. *typhi]* o fiebre paratifoidea *[S. paratyphi])*
Enteritis caracterizada por fiebre, náuseas, vómitos, diarrea sanguinolenta o no sanguinolenta y espasmos abdominales
Bacteriemia (se ve con más frecuencia con *S. typhi, S. paratyphi, S. choleraesuis* y *S. enteritidis)*

Diagnóstico:
El aislamiento de las muestras de heces requiere el uso de medios selectivos

Tratamiento, prevención y control:
No se recomienda el tratamiento antibiótico en la enteritis porque la duración de la enfermedad puede prolongarse
Las infecciones con *S. typhi* y 5. *paratyphi* o las infecciones diseminadas con otros microorganismos se deben tratar con un antibiótico eficaz (seleccionado con las pruebas de sensibilidad *¡n vitró);* se pueden usarfluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino), cloranfenicol, trimetoprim/sulfametoxazol o una cefalosporina de amplio espectro
La mayoría de las infecciones se pueden controlar preparando adecuadamente las aves y los huevos (completamente cocinados) y evitando la contaminación de otros alimentos con productos avícolas poco cocinados
Se debe identificar y tratar a los portadores de *S. typhi* y S. *paratyphi*
La vacunación frente a *S. typhi* puede reducir el riesgo de enfermedad en los viajeros a áreas endémicas

La mayoría de las infecciones son consecuencia de la ingestión de productos alimentarios contaminados, y, en los niños, de una transmisión directa por vía feco-oral. La incidencia de la enfermedad es más elevada en niños menores de 5 años y en adultos mayores de 60 años, que se infectan durante los meses de verano y otoño cuando los alimentos contaminados se consumen en reuniones sociales al aire libre. Las principales fuentes de infección en el ser humano son las aves de corral, los huevos, los productos lácteos y los productos preparados sobre superficies contaminadas (p. ej., tablas de cocina donde se prepararon aves sin cocinar). Se registraron alrededor de 45.000 casos de infecciones por *Salmonella* en EE.UU. en el año 2004, aunque se ha estimado que ocurren más de 1,4 millones de infecciones y 600 muertes cada año. Las infecciones por *S. typhi* se contraen al ingerir agua o alimentos contaminados por un manipulador infectado. No existe ningún reservorio animal. Se comunicaron 283 infecciones por *S. typhi* en EE.UU. en 2004, la mayor parte de las cuales se adquirieron durante viajes al extranjero. A diferencia de lo anterior, se estima que cada año se producen 21 millones de infecciones y 200.000 muertes por *S. typhi* cada año a nivel mundial. El riesgo de padecer la enfermedad es más alto en los niños desfavorecidos de los países en vías de desarrollo. Por ejemplo, los dos bacilos gramnegativos entéricos más frecuentes que provocan bacteriemia en pacientes pediátricos en Bamako y Mali son *8, typhi* y *S. paratyphi.*

La dosis infecciosa para las infecciones por *S. typhi* es baja, por lo que es frecuente la transmisión horizontal de una persona a otra. Por el contrario, se necesita un gran inoculo (p. ej., 10^6 a 10^8 bacterias) para que se produzca enfermedad sintomática en el caso de otras especies de *Salmonella.* Estos microorganismos se pueden multiplicar hasta alcanzar concentraciones elevadas cuando los alimentos contaminados no se conservan adecuadamente (p. ej., a temperatura ambiente). La dosis infecciosa es menor en las personas de riesgo para la enfermedad debido a su edad, estado de inmunodepresión o coexistencia de una enfermedad subyacente (leucemia, linfoma, anemia drepanocítica) o reducción del pH gástrico.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Existen las siguientes cuatro formas de infección por *Salmonella:* gastroenteritis, septicemia, fiebre entérica y colonización asintomática.

Gastroenteritis

La gastroenteritis es la forma más frecuente de salmonelosis. Los síntomas suelen aparecer entre las 6 y las 48 horas siguientes a la ingestión de alimentos o agua contaminada, con una sintomatología inicial de náuseas, vómitos y diarrea no sanguinolenta. Son también frecuentes la fiebre, los es-

pasmos abdominales, las mialgias y la cefalea. En la forma aguda de la enfermedad se puede demostrar la afectación colónica. Los síntomas pueden persistir entre 2 días y 1 semana antes de la resolución espontánea.

Septicemia

Todas las especies de *Salmonella* pueden dar lugar a bacteriemia, aunque las infecciones por *S. choleraesuis, S. paratyphi* y *S. typhi* son las que con mayor frecuencia la producen. El riesgo de bacteriemia por *Salmonella* es más alto en pacientes pediátricos, geriátricos y con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La presentación clínica de la bacteriemia por *Salmonella* es idéntica a la de otras bacteriemias por gramnegativos, aunque pueden aparecer infecciones supurativas localizadas (osteomielitis, endocarditis y artritis), hasta en el 10% de los pacientes.

Fiebre entérica

S. typhi produce una enfermedad febril conocida como **fiebre tifoidea.** Una forma leve de esta enfermedad, la **fiebre paratifoidea,** se produce por *S. paratyphi A, Salmonella schottmuelleri* (anteriormente conocida como *S. paratyphi* B) y *Salmonella hirschlfeldi* (anteriormente conocida como *S. paratyphi* C). Al contrario de lo que ocurre en otras infecciones por *Salmonella,* las bacterias responsables de la fiebre entérica pasan a través de las células que tapizan el intestino y son engullidas por los macrófagos. Se replican después de ser transportadas al hígado, el bazo y la médula ósea. Entre 10 y 14 días después de la ingestión de los bacilos, los pacientes presentan fiebre que va aumentando progresivamente, con síntomas inespecíficos como cefalea, mialgias, malestar general y anorexia. Estos síntomas duran al menos 1 semana y son seguidos por síntomas gastrointestinales. Este ciclo se corresponde con una fase bacteriémica inicial que se sigue de la colonización de la vesícula biliar y posteriormente de la reinfección del intestino.

Colonización asintomática

Las especies de *Salmonella* responsables de producir las fiebres tifoidea y paratifoidea se mantienen por la colonización del ser humano. La colonización crónica durante más de 1 año después de una enfermedad sintomática se produce entre el 1% al 5% de los pacientes, y la vesícula biliar es el reservorio en la mayoría de ellos. La colonización crónica por otras especies de *Salmonella* sucede en menos del 1% de los pacientes y no es una fuente importante de infecciones del ser humano.

Shigella (cuadro 31-6)

La clasificación taxonómica de *Shigella* empleada en la actualidad es sencilla, pero técnicamente incorrecta. Se han descrito cuatro especies con más de 45 serogrupos basados en el antfgeno O: S. *dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella boydií* y *Shigella sonnei.* *S. sonnei* es la causa más frecuente de shigelosis en las naciones industrializadas, y *S. flexneri* es la causa más común en los países en vías de desarrollo. No obstante, los análisis de ADN han determinado que estas cuatro especies constituyen, en realidad, biogrupos de E. *coli* que difieren a nivel serológico. Se han conservado sus nombres históricos debido a que su designación como E. *coli* podría generar confusión.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Shigella causa la enfermedad al invadir y replicarse en las células que tapizan la mucosa colónica. Las proteínas de los genes estructurales intervienen en la adherencia de los microorganismos a las células, así como en su invasión, replicación intracelular y diseminación de una célula a otra. Estos genes se hallan en un gran plásmido de virulencia, pero su regulación corresponde a genes cromosómicos. Por tanto, la presencia del plásmido no garantiza una actividad genética funcional.

Las especies de *Shigella* parecen incapaces de unirse a las células mucosas diferenciadas; en lugar de ello, parece que se unen en primer lugar e invaden a las células M de las placas de Peyer. El sistema de secreción de tipo III interviene en la secreción de cuatro proteínas **(IpaA, IpaB, IpaC, IpaD)** hacia las células epiteliales y en los macrófagos. Estas proteínas hacen que se ondulen las membranas de las células diana, lo que permite que las bacterias sean engullidas. Las shigelas Usan la vacuola fagocítica y se replican en el citoplasma de la célula del organismo anfitrión (al contrario de lo que ocurre con *Salmonella,* que se replica en el interior de la vacuola). Con la reorganización de los filamentos de actina en las células del anfitrión, las bacterias son empujadas a través del citoplasma hasta las células adyacentes, donde tiene lugar el paso de una célula a otra. De este modo, los microorganismos de *Shigella* disfrutan de protección frente a la destrucción inmunitaria. Las shigelas sobreviven a la fagocitosis al inducir la muerte celular programada **(apoptosis).** Este proceso comporta, igualmente, la liberación de IL-lb, lo que atrae a los leucocitos polimorfonucleares hacia los tejidos infectados, desestabiliza la integridad de la pared intestinal y permite que las bacterias lleguen hasta las células epiteliales más profundas.

¡SÍ *dysenteriae* produce una exotoxina, la **toxina Shiga.** Al igual que la toxina producida por ECEH, la toxina Shiga tiene una subunidad A y cinco subunidades B. Las subunidades B se unen a un glucolípido de la célula del organismo anfitrión (GB_3) y facilitan la transferencia de la subunidad A hacia el interior de la célula. La subunidad A escinde el ARNr 28S de la unidad ribosómica de 60S, evitando de este modo la unión del aminoacil-ARN de transferencia y alterando la síntesis de proteínas. La principal manifestación de la actividad de la toxina son los daños ocasionados al epitelio intestinal; sin embargo, la toxina Shiga puede causar daño en las células endoteliales glomerulares en un pequeño número de pacientes, lo que da lugar a insuficiencia renal (SHU).

CUADRO 31-6. Resumen de *Shigella*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos
Fermentadores; oxidasa-negativos
La membrana externa hace al microorganismo sensible a la desecación
El lipopolisacárido consiste en un polisacárido somático O, un núcleo de polisacárido (antígeno común) y el lípido A (endotoxina)
Se reconocen cuatro especies: 5. *sonnei,* responsable de la mayoría de las infecciones en los países desarrollados; *S, flexnerí,* de las infecciones en los países en desarrollo, y *S. dysenteriae,* de las infecciones más graves. 5. *boyan* no se suele aislar

Virulencia:
Véase cuadro 31-2
Endotoxina y genes de adherencia, invasión y replicación intracelular
Barrera de permeabilidad de la membrana externa
La exotoxina (Shiga) la produce 5. *dysenteriae;* interrumpe la síntesis de proteínas y produce daño endotelial
La colitis hemorrágica (CH) y el síndrome hemolítico urémico (SHU) se asocian con *Shigella*

Epidemiología:
El ser humano es el único reservorio de estas bacterias
La enfermedad se transmite de una persona a otra por vía feco-oral
Los pacientes con mayor riesgo de esta enfermedad son los niños en los jardines de infancia, guarderías y cárceles, sus padres y familiares y los hombres homosexuales
La enfermedad la producen relativamente pocos microorganismos (altamente infecciosos)
La enfermedad tiene distribución universal sin incidencia estacional (en concordancia con la transmisión de persona a persona con un bajo inoculo)

Enfermedades:
Gastroenteritis (shigelosis)
La forma más frecuente es una diarrea que al principio es acuosa, y que en 1 o 2 días progresa a espasmos abdominales y tenesmo (con o sin heces sanguinolentas)
El estado de portador asintomático ocurre en un pequeño número de pacientes (reservorio para futuras infecciones)
Una forma grave de la enfermedad es la producida por *S. dysenteriae* (disentería bacteriana)

Diagnóstico:
El aislamiento de las muestras de heces requiere el uso de medios selectivos

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento antibiótico acorta la duración de la enfermedad sintomática y la eliminación fecal
El tratamiento se debe basar en las pruebas de sensibilidad *in vitro*
La terapia empírica se puede iniciar con una fluoroquinolona o con trimetoprim/sulfametoxazol
Se deben establecer medidas adecuadas para el control de la infección y evitar así la diseminación del microorganismo, dos incluidos el lavado de manos y la eliminación correcta de la ropa de cama sucia

EPIDEMIOLOGÍA

En 2003 se describieron más de 22.500 casos de infecciones por *Shigella* en EE.UU.; sin embargo, se estima que cada año se producen casi 450.000 casos. Estos datos son insignificantes si se comparan con los 150 millones de casos que se estima que ocurren anualmente en todo el mundo.

La shigelosis es sobre todo una enfermedad pediátrica; el 70% de las infecciones ocurre en niños menores de 15 años. La enfermedad endémica en adultos es común en hombres homosexuales y en los contactos familiares de los niños infectados. Los brotes epidémicos de la enfermedad ocurren en las guarderías, los jardines de infancia y las prisiones. La shigelosis se transmite por vía feco-oral, principalmente por personas con las manos contaminadas, y con menor frecuencia por el agua y los alimentos. Debido a que un inoculo menor de 200 bacterias puede producir la enfermedad, la shigelosis se extiende rápidamente en comunidades en las que las condiciones sanitarias y la higiene personal son deficientes.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La shigelosis se caracteriza por la presencia de espasmos abdominales, diarrea, fiebre y heces sanguinolentas. Los signos y síntomas clínicos de la enfermedad aparecen entre 1 y 3 días tras la ingestión de los bacilos. Las shigelas colonizan inicialmente el intestino delgado y comienzan a multiplicarse en las primeras 12 horas. El primer signo de infección (una profusa diarrea acuosa sin indicios histológicos de invasión mucosa) se relaciona con la acción de una enterotoxina. Sin embargo, la característica fundamental de la shigelosis son los espasmos abdominales y el tenesmo, con abundante pus y sangre en las heces. Es consecuencia de la invasión de la mucosa colónica por las bacterias. En las heces se observan numerosos neutrófilos, hematíes y mucosidad. La infección suele resolverse de forma espontánea, aunque se recomienda el tratamiento antibiótico con el fin de reducir el riesgo de diseminación secundaria a los miembros de la familia y a otros contactos. La colonización asintomática del colon por los microorganismos se produce en un pequeño número de pacientes y configura el reservorio para nuevas infecciones.

Yersinia (cuadro 31-7)

El género *Yersinia* está formado por 11 especies, entre las cuales *Y. pestis, Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son patógenos humanos bien conocidos. *Y. enterocolitica* se puede subdividir en seis biogrupos (1A, IB, 2, 3, 4 y 5). Las cepas 1A no se asocian a enfermedad en el ser humano, pero los restantes biogrupos son patógenos.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Y. pestis es un patógeno muy virulento que causa enfermedad sistémica asociada a elevada tasa de mortalidad; *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son principalmente patógenos entéricos y rara vez se aislan de la sangre. Estas tres especies de *Yersinia* poseen plásmidos portadores de genes de virulencia.

Una característica común de las especies patógenas de *Yersinia* es su capacidad para resistir la destrucción por fagocitosis. Esta propiedad se basa en el sistema de secreción de tipo III. AI entrar en contacto con células fagocíticas, las bacterias secretan unas proteínas en el fagocito que desfosforilan varias proteínas que son necesarias para la fagocitosis (producto del gen YopH), inducen citotoxicidad a través de la alteración de los filamentos de actina (producto del gen YopE) e inician la apoptosis en los macrófagos (producto del gen YopJ/P). El sistema de secreción de tipo III inhibe, igualmente, la producción de citocinas, con lo que disminuye la respuesta inflamatoria inmunitaria a la infección.

Y. pestis posee dos plásmidos adicionales que codifican genes de virulencia: 1) gen de la fracción 1 (Fl), que codifica una cápsula proteica antifagocítica, y 2) gen de la proteasa del activador del plasminógeno (Pía), que degrada los componentes C3b y C5 del complemento, evitando así la opsonización y la migración fagocítica, respectivamente. El gen Pía degrada también los coágulos de fibrina, lo que permite la rápida diseminación de *Y. pestis*. Otros factores de virulencia que se asocian específicamente a *Y. pestis* son la resistencia al suero y la capacidad del microorganismo de absorber hierro orgánico gracias a un mecanismo sideróforo independiente.

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las infecciones por *Yersinia* son zoonóticas, de modo que el ser humano constituye un anfitrión accidental. Se distinguen dos formas de infección por *Y. pestis*, la **peste urbana,** en la que las ratas constituyen el reservorio natural, y la **peste salvaje,** que produce infecciones en ardillas, conejos, ratas de campo y gatos domésticos. Los cerdos, los roedores, el ganado y los conejos son los reservorios naturales de *Y. enterocolitica*, mientras que los roedores, los animales salvajes y las aves de caza son los reservorios naturales de *Y. pseudotuberculosis*.

La peste, producida por *Y. pestis*, ha sido una de las enfermedades más devastadoras de la historia. Las epidemias de peste ya se recogían en el Antiguo Testamento. La primera de las tres grandes pandemias (la peste urbana) comenzó en Egipto en el año 541 a.C. y se extendió por el norte de África, Europa, Asia central y meridional y Arabia. En el momento en que esta pandemia terminó, a mediados del siglo VIII, la mayor parte de la población de estos países había muerto de peste. La segunda pandemia, que comenzó hacia 1320, originó (en un período de 5 años) más de 2 5 millones de muertos únicamente

CUADRO **31-7.** Resumen de *Yersinia*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos anaerobios facultativos
Fermentadores; oxidasa-negativos
La membrana externa hace al microorganismo sensible a la desecación
El lipopolisacárido consiste en un polisacárido externo somático 0, un núcleo polisacárido (antígeno común) y un lípido A (endotoxina)
Y. pestis está cubierta por una cápsula proteica
Algunas especies (p. ej., *Y. enterocolitica)* pueden crecer a bajas temperaturas (p. ej., pueden crecer hasta alcanzar un número elevado en los productos alimentarios o sanguíneos contaminados y refrigerados)

Virulencia:
Véase cuadro 31-2
La cápsula de *Y. pestis* es antifagocítica. *Y. pestis* es también resistente al efecto bactericida del suero
Yersinia tiene genes de adherencia, actividad citotóxica, inhibición de la migración fagocítica y de la acción de engullir e inhibición de la agregación plaquetaria

Epidemiología:
Y. pestis es una infección zoonótica en la que el ser humano es el anfitrión accidental. Los reservorios naturales son las ratas, las ardillas, los conejos y los animales domésticos
La enfermedad se transmite por la picadura de las pulgas, por el contacto directo con tejidos infectados o de una persona a otra por la inhalación de los aerosoles infectados en un paciente con enfermedad pulmonar
Otras infecciones por *Yersinia* se transmiten por exposición a alimentos o a productos sanguíneos contaminados *(Y. enterocolitica)*
Puede ocurrir la colonización con otras especies de *Yersinia*

Enfermedades:
Y. pestis produce la peste bubónica (la más común) y la peste pulmonar, teniendo ambas una tasa de mortalidad elevada
Otras especies de *Yersinia* producen gastroenteritis (diarrea acuosa aguda o diarrea crónica) y sepsis relacionada con las transfusiones
La enfermedad entérica en los niños se puede manifestar como un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos mesentéricos y remedar una apendicitis aguda

Diagnóstico:
Los microorganismos crecen en la mayoría de los medios de cultivo; el almacenamiento prolongado a 4 °C puede mejorar selectivamente el aislamiento

Tratamiento, prevención y control:
Las infecciones por *Y. pestis* se tratan con estreptomicina; como tratamientos alternativos se pueden usar tetraciclinas, cloranfenicol o trimetopnm/sulfametoxazol
Las infecciones entéricas con otras especies de *Yersinia* son generalmente autolimitadas. Si está indicado el tratamiento antibiótico, la mayoría de los microorganismos son sensibles a las cefalosporinas de amplio espectro, aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y trimetopnm/sulfametoxazol
La peste se controla con la reducción de la población de roedores y la vacunación de las personas de riesgo
Otras infecciones por *Yersinia* se controlan con la preparación adecuada de los alimentos

en Europa (30% al 40% de la población). La tercera pandemia comenzó en China en 1860 y se extendió a África, Europa y América. Se siguen viendo en la actualidad casos epidémicos y esporádicos. A lo largo de la última década se ha descrito una media de 10 casos anuales en EE.UU., con enfermedad (peste salvaje) principalmente en el oeste de EE.UU.

La peste urbana se mantiene en las poblaciones de ratas y se extiende entre las ratas o entre estas y el ser humano a través de pulgas infectadas. Las pulgas se infectan al alimentarse de la sangre de una rata bacteriémica. Tras la replícación de las bacterias en el intestino de la pulga, los microorganismos se pueden transferir a otro roedor o al ser humano. La peste urbana se ha eliminado de la mayoría de las comunidades mediante un control eficaz de las poblaciones de ratas y una higiene más adecuada. Por el contrario, la peste salvaje es difícil o imposible de eliminar, como consecuencia de la distribución universal de los reservónos de vectores mamíferos y de pulgas. *Y. pestis* produce una infección mortal en el reservorio animal. Por eso, los patrones cíclicos de la enfermedad en el ser humano reflejan el aumento o disminución de oportunidades de contacto con la población que actúa como reservorio. Las infecciones se pueden producir también por la ingestión de animales contaminados o la manipulación de tejidos de animales contaminados. Aunque este microorganismo es muy infeccioso, la transmisión de una persona a otra es infrecuente a no ser que el paciente presente afectación pulmonar.

Y. enterocolitica es una causa frecuente de enterocolitis en Escandinavia y en otros países de Europa, así como en las zonas frías de Norteamérica. En EE.UU. se registra aproximadamente una infección confirmada mediante cultivos por cada 100.000 habitantes y año, y el 90% de las infecciones se asocia al consumo de carne, leche o agua contaminada. La mayoría de los estudios muestran que estas infecciones son más frecuentes durante los meses fríos. La virulencia de este microorganismo se asocia a ciertos serogrupos específicos. Los serogrupos que se encuentran con mayor frecuencia en Europa, África, Japón y Canadá son 03 y 09. El serogrupo 08 se ha identificado en EE.UU. *Y. pseudotuberculosis* es una causa relativamente rara de enfermedad en el ser humano.

ENFERMEDADES CLIN i CAS

Las dos manifestaciones clínicas de la infección por *Y. pestis* son la peste bubónica y la peste neumónica. La **peste bubónica** se caracteriza por un período de incubación no superior a 7 días desde que la persona ha sido picada por una pulga infectada. Los pacientes presentan fiebre alta y un bubón doloroso (adenopatía inflamatoria) en la ingle o en la axila. La bacteriemia se desarrolla rápidamente en ausencia de tratamiento, y hasta un 75% de los afectados fallece como consecuencia de ella. El período de incubación (2 o 3 días) es más corto en los pacientes con **peste neumónica.** Inicialmente, estos pacientes presentan fiebre y malestar general, y los síntomas pulmonares debutan en el plazo de 1 día. Estos pacientes presentan elevada infectividad; la transmisión de una persona a otra ocurre por medio de partículas aerosolizadas. La tasa de mortalidad de los pacientes con peste neumónica no tratada supera el 90%.

Aproximadamente dos tercios de las infecciones por *Y. enterocolitica* originan enterocolitis, como su propio nombre indica. La gastroenteritis se asocia de forma característica a la ingestión de alimentos o agua contaminados. Después de un período de incubación comprendido entre 1 y 10 días (media, de 4 a 6 días), el afectado desarrolla una entidad que se caracteriza por la presencia de diarrea, fiebre y dolor abdominal, y que puede durar hasta 1 o 2 semanas. Se puede desarrollar una forma crónica de la enfermedad que llega a persistir a lo largo de varios meses. La enfermedad afecta al íleon terminal y puede parecer una apendicitis aguda en caso de afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos. La infección por *Y. enterocolitica* es más frecuente en niños, siendo la seudoapendicitis un problema particular de este grupo de edad. *Y. pseudotuberculosis* puede producir también una enfermedad entérica con idénticos rasgos clínicos. Otras manifestaciones que se ven en los adultos son la septicemia, la artritis, los abscesos intraabdominales, la hepatitis y la osteomielitis.

En 1987 se describió por primera vez la producción de bacteriemia postransfusional y *shock* endotóxico por *Y. enteroeolítica*. Debido a que los microorganismos de *Yersinia* pueden desarrollarse a 4 °C, estos microorganismos se pueden multiplicar hasta alcanzar elevadas concentraciones en los productos sanguíneos ricos en nutrientes que se almacenan en el refrigerador. No se dispone de ningún método fiable para detectar los hemoderivados contaminados.

Otras enterobacterias

KLEBSIELLA

Las bacterias pertenecientes al género *Klebsiella* poseen una cápsula prominente que confiere el aspecto mucoide a las colonias aisladas y la mayor virulencia de los microorganismos *in vivo*. Los miembros de este género que se aislan con mayor frecuencia son *K. pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, los cuales pueden producir una neumonía lobular primaria adquirida en la comunidad. Los alcohólicos y las personas con afectación de la función pulmonar tienen mayor riesgo de presentar esta neumonía, debido a su incapacidad para eliminar las secreciones orales aspiradas de las vías respiratorias superiores. Las neumonías por las distintas especies de *Klebsiella* conllevan generalmente la destrucción necrótica de los espacios alveolares, la formación de cavidades y la producción de esputos hemoptísicos. Estas bacterias producen también infecciones de heridas, de partes blandas y del aparato urinario.

El microorganismo conocido anteriormente como *Donovania granulomatis* y, después, *Calymmatobacterium granulomatis* se ha clasificado de nuevo como *Klebsiella granulomatis* según los criterios genómicos y la producción de alteraciones clíni-



FIGURA 31-6. Úlcera peneana producida por *K. granulomatís.* Puede remedar el chancro de la sífilis. (Tomado de Morse SA et al: *Atlas ofsexually transmitted diseases,* ed 3, St Louis, 2003, Mosby.)

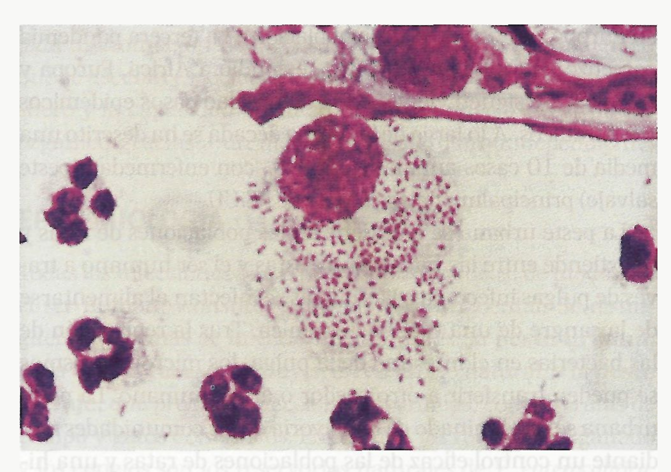


FIGURA31-7. Imagen de microscopía óptica de un frotis Impresión de tejido de granulación procedente de una lesión genital de un paciente infectado por *K. granulomatís.* Obsérvense las abundantes bacterias contenidas en la vacuola cltoplásmica del monocito; tinción de Giemsa modificada. (Tomado de Morse SA et al: *Atlas ofsexuatty transmitted diseases,* ed 3, St Louis, 2003, Mosby.)

cas y patológicas semejantes a las asociadas a otras dos especies de *Klebsiella, Klebsiella rhinoscleromatis* (la cual origina una enfermedad granulomatosa que afecta a la nariz) y *Klebsiella ozaenae* (la cual ocasiona rinitis atronca crónica). *K. granulomatís* constituye el agente etiológico del **granuloma inguinal,** una enfermedad granulomatosa que afecta a los genitales y al área inguinal (ñgura 31-6). Por desgracia, esta enfermedad se denomina con frecuencia **donovanosis** en referencia al origen histórico del nombre del género.

K. granulomatís se ha aislado en un sistema de cultivo de monocitos, pero no parece crecer en los sistemas acelulares. El diagnóstico de laboratorio se hace mediante la tinción de los tejidos infectados con los métodos de Wright o de Giemsa. Los microorganismos aparecen como bacilos pequeños (0,5 a 1x1,5 um) en el citoplasma de los histiocitos, leucocitos polimorfonucleares y células plásmicas (figura 31-7). Se pueden ver de 1 a 25 bacterias por célula fagocítica; una cápsula prominente rodea a los microorganismos.

El granuloma inguinal es una enfermedad rara en EE.UU., pero constituye una entidad endémica en algunas zonas de Nueva Guinea, el Caribe, Sudamérica, India, la región meridional de África, Vietnam y Australia. Se puede transmitir después de repetidas exposiciones en las relaciones sexuales, o mediante un traumatismo no sexual en los genitales. Después de una incubación prolongada de semanas o meses, aparecen nodulos subcutáneos en los genitales o en la región inguinal. Los nodulos posteriormente se rompen, mostrando una o varias lesiones granulomatosas indoloras que se pueden extender y coalescer.

La confirmación de laboratorio del granuloma inguinal se efectúa al raspar el borde de la lesión, extendiendo el tejido obtenido en un porta y tiñéndolo mediante los métodos de Wright o Giemsa. Se observa la presencia de **cuerpos de Donovan** (cuyo nombre procede de la persona que describió inicialmente el microorganismo) patognomónicos en los fagocitos mononucleares. Las tetraciclínas, eritromicina y trimetoprim/sulfametoxazol se han empleado con éxito en el tratamiento, aunque con estos fármacos puede haber recaídas. La profilaxis antibiótica carece de eficacia en la prevención y el control de la enfermedad.

PROTEUS

La infección del aparato urinario por P. *mirabilis* es la enfermedad más frecuente causada por este género. P. *mirabilis* produce grandes cantidades de ureasa, que escinde la urea en dióxido de carbono y amonio. Este proceso eleva el pH urinario y facilita la formación de cálculos renales. El aumento de la alcalinidad de la orina también resulta tóxica para el uroepitelio. A pesar de la diversidad serológica de estos microorganismos, la infección no se ha asociado a ningún serogrupo específico. En contraposición a lo que ocurre con *E. coli,* los *pili* de P. *mirabilis* pueden disminuir su virulencia al favorecer la fagocitosis de las bacterias.

ENTEROBACTER, CITROBACTER, MORGANELLA, SERRATIA

Las infecciones primarias producidas por *Enterobacter, Citrobacter, Morganella o Serratia* son infrecuentes en sujetos inmunocompetentes. Con mayor frecuencia son responsables de infecciones nosocomiales en neonatos y en pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, se ha observado que *Citrobacter koseri* tiende a producir meningitis y abscesos cerebrales en neonatos. La antibioterapia frente a la infección por estos géneros puede carecer de eficacia como consecuencia de la frecuente resistencia a múltiples antibióticos por parte de los microorganismos. La resistencia es un problema especialmente grave en las especies de *Enterobacter.*

Diagnóstico de laboratorio

CULTIVO

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae crecen fácilmente en los medios de cultivo. Las muestras de materiales generalmente estériles, como el líquido cefalorraquídeo o un tejido que se obtiene durante la cirugía, se pueden inocular en medios de agar sangre no selectivos. Los medios selectivos (p. ej., agar MacConkey, agar eosin-azul de metileno [EMB]) se usan para el cultivo de muestras que suelen estar contaminadas por otros microorganismos (p. ej., esputo, heces). El uso de estos medios selectivos diferenciales permite separar las enterobacterias que fermentan la lactosa de las cepas que no la fermentan, con lo que proporcionan información que puede ser valiosa para iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico. Son útiles los medios muy selectivos o los medios específicos para un microorganismo en la recuperación de microorganismos como *Salmonella o Shigella* a partir de muestras de heces, en las que la abundancia de la microflora normal puede ensombrecer la presencia de estos microorganismos patógenos.

El aislamiento de *Y. enterocoliüca* resulta complicado debido a que este microorganismo crece lentamente a la temperatura habitual de incubación y prefiere temperaturas más bajas, a las que es más activo metabólicamente. Sin embargo, los laboratorios clínicos se han aprovechado de esta propiedad para mezclar las muestras de heces con solución salina y posteriormente almacenar la muestra a 4 °C durante 2 semanas o más antes de subcultivarla en un medio de agar. Este enriquecimiento en **frío** permite el crecimiento de *Yersinia,* pero inhibe o destruye otros microorganismos presentes en la muestra. Aunque el uso del método del enriquecimiento en frío no es útil en el manejo inicial de un paciente con gastroenteritis por *Yersinia,* ha permitido esclarecer la función de este microorganismo en la enfermedad intestinal crónica.

IDENTIFICACIÓN BIOQUÍMICA

Hay muchas especies diferentes dentro de la familia Enterobacteriaceae. Las citas bibliográficas incluidas al final de este capítulo proporcionan información adicional de su identificación bioquímica. Los sistemas de pruebas bioquímicas se han vuelto cada vez más sofisticados, y en la actualidad prácticamente todos los miembros de la familia se pueden identificar de forma precisa en un plazo inferior a 24 horas mediante alguno de los sistemas de identificación comercializados actualmente.

CLASIFICACIÓN SEROLÓGICA

El análisis serológico es muy útil para determinar la significación clínica de una cepa (p. ej., la determinación del serotipo de las cepas patógenas, como *E. coli* 0157: H7 o *Y. enterocoliüca* 08) y para clasificar las cepas con fines epidemiológicos. Sin embargo, la utilidad de este procedimiento está limitada por las reacciones cruzadas con enterobacterias antigénicamente relacionadas y con microorganismos de otras familias bacterianas.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antibiótico de las infecciones por Enterobacteriaceae se debe basar en las pruebas de sensibilidad *in vitro* y en la experiencia clínica. Mientras algunos microorganismos como *E. coli* y P. *mirabilis* son sensibles a muchos antibióticos, otros pueden ser muy resistentes. Además, los microorganismos sensibles que son expuestos a concentraciones infraterapéuticas de antibióticos en un medio hospitalario pueden desarrollar resistencias rápidamente. En general, la resistencia a antibióticos es más frecuente en las infecciones nosocomiales que en las infecciones que se adquieren en la comunidad. No se recomienda el tratamiento antibiótico frente a algunas infecciones. Por ejemplo, generalmente se recomienda tratamiento sintomático, pero no antibiótico, en los pacientes con gastroenteritis por E. coli enterohemorrágica o *Salmonella,* ya que los antibióticos pueden prolongar el estado de portador fecal o aumentar el riesgo de complicaciones secundarias (p. ej., SHU con infecciones ECEH en niños) en esta población. Se recomienda administrar tratamiento frente a las infecciones por *S. typhi* u otras infecciones sistémicas por *Salmonella;* no obstante, la tendencia al aumento de la resistencia a antibióticos como las fluoroquínolonas ha complicado el tratamiento.

Es difícil prevenir las infecciones por enterobacterias debido a que estos microorganismos constituyen un elemento fundamental de la microflora endógena. Sin embargo, se pueden evitar algunos factores de riesgo para estas infecciones, como el uso indiscriminado de antibióticos que pueda dar lugar a la selección de bacterias resistentes, la realización de intervenciones que ocasionen traumatismos en las barreras mucosas sin cobertura antibiótica apropiada y la utilización de sondas urinarias. No obstante, muchos de estos factores están presentes en los pacientes que tienen alto riesgo de infección (p. ej., pacientes inmunodeprimidos que permanecen ingresados durante períodos prolongados).

La infección exógena por enterobacterias es teóricamente más fácil de controlar. Por ejemplo, el origen de las infecciones por microorganismos como *Salmonella* es bien conocido. Sin embargo, estas bacterias son ubicuas en las aves y en los huevos. A no ser que se tenga cuidado en la preparación y en la refrigeración de estos alimentos, poco se puede hacer para controlar estas infecciones. Los microorganismos de *Shigella* se transmiten fundamentalmente entre los niños pequeños, pero es difícil interrumpir la transmisión feco-mano-oral responsable de la diseminación de la infección en esta población. Los brotes de estas infecciones sólo se pueden prevenir y controlar de manera eficaz a través de la educación y la introducción de medidas eficaces para el control de la infección (p. ej., lavado de manos y destrucción correcta de la ropa de

cama y los pañales infectados) en los lugares donde suelen ocurrir estas infecciones.

No se dispone ya de ninguna vacuna frente a *Y. pestis,* aunque es probable que esta situación se modifique debido a su posible utilización en acciones de terrorismo biológico. Se comercializan dos vacunas frente a *S. typhi,* una vacuna atenuada oral y una vacuna basada en el polisacárido capsular Vi. Ambas vacunas confieren protección a una proporción de receptores comprendida entre el 50% y el 80%, se administran en forma de varias dosis y requieren vacunaciones de refuerzo debido a que la inmunidad obtenida es de vida corta. Se remite al lector interesado en las recomendaciones actuales a la página web de los CDC (www.cdc.gov).

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una mujer de 25 años, previamente sana, acudió al servicio de urgencias por presentar diarrea sanguinolenta y dolor abdominal difuso de 24 horas de evolución. Refería náuseas y había vomitado en dos ocasiones. Carecía de antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea previa o contacto con otras personas con diarrea. Los síntomas debutaron 24 horas después de haber ingerido una hamburguesa poco hecha en un restaurante de comida rápida. El examen rectal mostró una diarrea acuosa con sangre. La sigmoidoscopia reveló eritema mucoso difuso y petequias con moderada exudación, pero sin ulceración ni seudomembranas.

1. Enumere cuatro géneros de enterobacterias que pueden producir enfermedad digestiva. Nombre dos géneros que pueden causar colitis hemorrágica.
2. ¿Qué factores de virulencia intervienen en esta enfermedad?
3. Nombre los cinco grupos de £ *couque* pueden producir gastroenteritis. ¿Qué es característico de cada uno de ellos?
4. ¿Cuáles son las cuatro formas de infección por *Salmonella?*
5. Comente las diferencias existentes entre la enfermedad producida porS. *typhi* y la causada porS. *sonnei.*
6. Describa la epidemiología de las dos formas de enfermedad producidas por *Y. pestis.*

Bibliografía

Abbott S: *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter,* and *Serratia.* In Murray PR et al, editors: *Manual of clinícal microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society of Microbiology.

Ackers ML et al: Laboratory-based surveillance of *Salmonella* serotype *typhi* infections in the United States: Antimicrobial resístance on the rise, *JAMA* 283:2668-2673, 2000.

Bopp CA et al: *Escherichia, Salmonella,* and *Shigella.* In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society of Microbiology.

Brenner F et al: *Salmonella* nomenclature, / *Clin Microbiol* 38:2465-2467,2000.

Butler T: *Yersinia* infections: Centennial of the discovery of the plague bacillus, *Clin Infecí Dis* 19:655-663,1994.

Darwin KH, Miller VL: Molecular basis of the interaction of *Salmonella* with the intestinal mucosa, *Clin Microbiol Rev* 12:405-428, 1999.

Farmer JJ: Enterobacteriaceae: Introduction and identification. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society of Microbiology.

Kehl S. Role of the laboratory in the diagnosis of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infections, / *Clin Microbiol* 40:2711-2715,2002.

Koornhof HJ et al: Yersiniosis II: The pathogenesis of *Yersinia* infections, *EurJ Clin Microbiol Infecí Dis* 18:87-112,1999.

Mead P et al: Food-related illness and death in the United States, *Emerging Infecí* Dis 5:607-625,1999.

Nataro JP, Kaper JB: Diarrheagenic *Escherichia coli, Clin Microbiol* Rev 11:142-201, 1998.

Patón JC, Patón AW: Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections, *Clin Microbiol Rev* 11:450-479,1998.

Perry RD, Fetherston JD: *Yersinia pestis*—etiologic agent of plague, *Clin Microbiol Rev* 10:35-66,1997.

Podschun R, Ullmann U: *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors, *Clin Microbiol Rev* 11:589-603, 1998.

Reisner BS: Plague—past and present, *Clin Microbiol Newsletter* 18:153-160,1996.

Salyers AA, Whitt DD: *Bacíerial palhogenesis: A molecular approach,* Washington, 1994, American Society of Microbiology.

Sanders WE, Sanders CC: *Enlerobacler* spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century, *Clin Microbiol Rev* 10:220-241,1997.

Slutsker L et al: *Escherichia coli* 0157:H7 diarrhea in the United States: Clinical and epidemiologic features, *Ann Intern Med* 126:505-513,1997.

Smego RA et al: Yersiniosis I: Microbiological and clinicoepidemiological aspects of plague and non-plague *Yersinia* infections, *EurJ Clin Microbiol Infecí Dis* 18:1-15, 1999.

Su C, Brandt LJ: *Escherichia coli* OÍ57 : H7 infection in humans, *AnnInternMedl23:698-7lá,* 1995.

Wong CS et al: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* 0157 : H7 infections, *NEnglJMed* 342:1930-1936, 2000.

Zaharik ML et al: Delivery of dangerous goods: Type III secretion in enteric pathogens, *Int J Med Microbiol* 291:593-603, 2002.

CAPÍTULO 32

Vibrio y Aeromonas

El segundo gran grupo de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos y fermentadores son los géneros *Vibrio* y *Aeromonas.* En un principio, estos microorganismos se englobaron en la familia Vibrionaceae y se separaron de la familia Enterobacteriaceae por la reacción positiva a la oxidasa y la presencia de flagelos polares. Estos microorganismos también se clasificaron juntos debido a que se encuentran principalmente en el agua y son capaces de producir enfermedad gastrointestinal. Sin embargo, las técnicas de biología molecular han establecido que estos géneros únicamente presentan una relación lejana y que pertenecen a tres familias diferentes: *Vibrio y Aeromonas* se clasifican ahora en las familias Vibrionaceae y Aeromonadaceae, respectivamente (cuadro 32-1). A pesar de esta reorganización taxonómica, es conveniente considerar estas bacterias en conjunto debido a que su epidemiología y espectro de enfermedades son semejantes.

Vibrio

El género *Vibrio* ha sufrido un elevado número de modificaciones a lo largo de los últimos años, y se han descrito o clasificado de nuevo algunas de las especies menos frecuentes. En el momento actual, el género se compone de más de 60 especies de bacilos curvados, de las que 10 ocasionan enfermedad en el ser humano (tabla 32-1). Las más importantes son *Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus* y *Vibrio vulnificus.*

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las especies de *Vibrio* pueden crecer en una variedad de medios sencillos con un amplio intervalo de temperatura (de 14 °C a 40 °C). *V. cholerae* (cuadro 32-2) es capaz de desarrollarse en ausencia de sal; la mayoría de las especies que son patógenas en el ser humano requieren sal (especies **halófilas).** Los vibrios toleran un amplio intervalo de pH (p. ej., pH de 6,5 a 9), aunque son sensibles a los ácidos gástricos. Los pacientes con reducción o neutralización de la producción de ácidos gástricos son más vulnerables a las infecciones por este género.

La mayoría de los vibrios posee un único flagelo polar (a diferencia de los flagelos perítricos presentes en la familia Enterobacteriaceae). Igualmente, poseen diversos *pili* que revisten una gran importancia para la virulencia del patógeno. Por ejemplo, las cepas epidémicas de *V. cholerae,* el agente etiológico del cólera, sintetizan el ***pilus* corregulado por la toxina** (véase apartado siguiente). La estructura de la pared celular de los vibrios también es relevante. Todas las cepas cuentan con **Iipopolisacáridos** formados por lípido A (endotoxina), polisacárido central y una cadena lateral de polisacárido O. El polisacárido O se emplea para subdividir las especies de *Vibrio* en serogrupos: se han definido más de 140 serogrupos de *V. cholerae* (01-0140), 7 serogrupos O de *V. vulnificus* y 13 serogrupos O de *V. parahaemolyticus.* El interés que ha despertado este sistema de clasificación no es meramente académico: los serogrupos **01 y 0139 de *V. cholerae*** sintetizan la toxina del cólera y se asocian a la aparición de epidemias de esta entidad. Por lo general, otras cepas de esta especie no producen dicha toxina ni causan enfermedad epidémica. El serogrupo 01 de *V, cholerae* se subdivide, a su vez, en serotipos y biotipos. Se han reconocido tres serotipos: **Inaba, Ogawa** e **Hikojima.** Las cepas pueden pasar del serotipo Inaba al Ogawa, y el serotipo Hikojima representa un estado de transición que expresa antígenos de los dos anteriores. Se han definido dos biotipos de *V. cholerae* 01: **clásico** y **el tor.** Estos biotipos se subdividen por sus diferencias fenotípicas y morfológicas. Se han referido siete pandemias mundiales de *V cholerae.* Las cepas causantes de la sexta pandemia mundial correspondían al biotipo clásico, mientras que casi todas las implicadas en la séptima y actual pandemia lo hacen al biotipo el tor.

V. vulnificus y *V. cholerae* no 01 producen cápsulas acídico polisacáridas importantes para las infecciones extendidas.

CUADRO 32-1. Especies relevantes de *Vibrio* y *Aeromonas*

Microorganismo	Origen histórico
Vibrio	*vibrio,* que se mueve con rapidez o vibra (movimiento rápido causado por los flagelos polares)
V. cholerae	*cholera,* cólera o una enfermedad intestinal
V. parahaemolyticus	*para,* junto a; *haerna,* sangre; *lyticus,* disolvente (que disuelve la sangre; las cepas positivas para la toxina Kanagawa son hemolíticas)
V. vulnificus	*vulnificus,* que ocasiona heridas (asociado a importantes infecciones de heridas)
Aeromonas	*aero,* gas o aire; *monas,* unidad o mónada (bacterias productoras de aire)
A. caviae	*cavia,* cobaya (aislada por vez primera en cobayas)
A. hydrophila	*hydro,* agua; *phila,* amante (amante del agua)
A. veronii	*veron,* recibe su nombre del bacteriólogo Veron

TABLA 32-1. Especies de *Vibrio* que se asocian a enfermedad humana

Especies	Origen de la infección	Enfermedades clínicas
V. alginolyticus	Agua salada	Infección de heridas, otitis externa
V. cholerae	Agua, alimentos	Gastroenteritis
*V. cincinnatiensis**	Desconocido	Bacteriemia, meningitis
*V. fluvialis**	Marisco	Gastroenteritis, infección de heridas, bacteriemia
*V. furnissii**	Agua salada	Gastroenteritis
*V. harveyi**	Agua salada	Infección de heridas (mordedura de tiburón)
*V. metschnikovii**	Desconocido	Bacteriemia
*V, mimicus**	Agua dulce	Gastroenteritis, infección de heridas, bacteriemia
V. parahaemolyticus	Crustáceos, agua salada	Gastroenteritis, infección de heridas, bacteriemia
V. vulnificus	Crustáceos, agua salada	Bacteriemia, infección de heridas, celulitis

* Especies que rara vez se asocian a infección humana.

CUADRO 32-2. Resumen de las infecciones por *Vibrio cholerae*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos curvados; anaerobios facultativos; fermentadores
Requerimientos nutricionales sencillos; no necesita sal para su crecimiento, pero puede tolerarla
Las cepas se subdividen en más de 140 serogrupos (antígenos O de pared celular)
El serogrupo 01 de *V. cholerae* se subdivide, a su vez, en serotipos (Inaba, Ogawa, Hikojima) y biotipos (clásicos, el tor)

Virulencia:
Véase tabla 32-2

Epidemiología:
El serotipo 01 es responsable de grandes pandemias (epidemias de distribución mundial), con mortalidad significativa en países subdesarrollados; 0139 puede producir una enfermedad similar y podría causar una pandemia
Los microorganismos se encuentran en las rías y en los mares de todo el mundo (incluyendo la costa de EE.UU.) asociados a los crustáceos quitinosos
El microorganismo se puede multiplicar libremente en el agua
Los valores bacterianos aumentan en las aguas contaminadas durante los meses cálidos
Se propagan por el consumo de alimentos y de agua contaminada
La transmisión directa de una persona a otra es rara porque la dosis infecciosa es alta; la dosis infecciosa es alta porque la mayor parte de los microorganismos mueren por la acción de los ácidos del estómago

Enfermedades:
Véase cuadro 32-3

Diagnóstico:
El examen microscópico de las heces no suele resultar de utilidad ya que el microorganismo se encuentra diluido en un gran volumen de diarrea acuosa
El cultivo se debe hacer al inicio de la enfermedad con muestras frescas de heces

Tratamiento, prevención y control:
La reposición de líquidos y electrólitos es fundamental
El tratamiento antibiótico reduce la carga bacteriana y la producción de exotoxinas, así como la duración de la diarrea
Se administra doxiciclina (adultos), trimetoprim/sulfametoxazol (niños) o furazolidona (mujeres embarazadas)
La mejora de la higiene es crucial para el control
Las vacunas basadas en células totales inactivadas y la subunidad B de la toxina confieren limitada protección; se están desarrollando otras vacunas

TABLA 32-2. Factores de virulencia de *Vibrio cholerae* 01 y 0139

Factor de virulencia	Efecto biológico
Toxina del cólera	HIpersecreción de electrólitos y de agua
Pilus corregulado por la toxina	Adherencia a células de la mucosa intestinal; sitio de unión de CTXф
Enterotoxina accesoria del cólera	Incrementa la secreción de líquidos intestinales
Toxina de la zónula *occludens*	Incrementa la permeabilidad intestinal
Sideróforos	Factor adhesina
Neuraminidasa	Modifica la superficie celular con el fin de incrementar los sitios de unión de GMj a la toxina del cólera

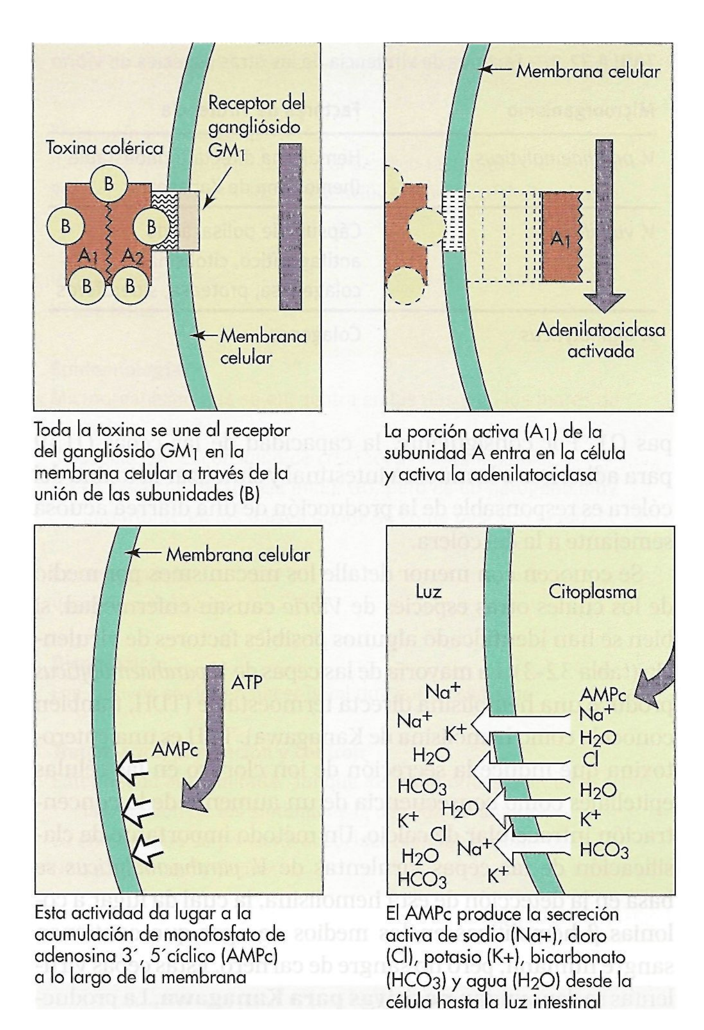


FIGURA 32-1. Mecanismo de acción de la toxina colérica.

V. cholerae 01 no produce ninguna cápsula, así que las infecciones provocadas por este organismo no se extienden más allá de los límites del intestino.

V. cholerae y *V. parahaemolylícus* poseen dos cromosomas circulares, cada uno de los cuales contiene genes esenciales para estas bacterias. Se desconoce si otras especies de *Vibrio* tienen un genoma con una estructura similar. En el género *Vibrio* es frecuente también encontrar plásmidos, incluyendo los que tienen codificada la resistencia antimicrobiana.

PATOGENIA E INMUNIDAD

El **bacteriófago CTX(j)** codifica los genes para las dos subunidades de la **toxina del cólera** (cíxA y *ctxB).* Este bacteriófago se une al *pilus* corregulado por la toxina *(tcp)* y pasa al interior de la célula bacteriana, donde se integra en el genoma de *V cholerae.* El *locus* cromosómico de este bacteriófago lisogénico contiene, igualmente, otros factores de virulencia: el gen *ace* para la **enterotoxina accesoria del cólera,** el gen *zot* para la **toxina de la zónula *occludens*** y el gen *cep* para un **factor de colonización** (tabla 32-2). *V. cholerae* 01 y 0139 poseen un gran número de copias de estos genes, cuya expresión se encuentra bajo el control de genes reguladores (p. ej., regulador *ToxR).*

La toxina del cólera es una compleja toxina A-B semejante desde el punto de vista estructural y funcional a la enterotoxina termolábil de *Escherichia coli.* Un anillo compuesto por cinco subunidades B idénticas de la toxina del cólera se une a los receptores del gangliósido GMj en la superficie de las células epiteliales intestinales. La porción activa de la subunidad A se internaliza, interacciona con proteínas G que controlan la adenil ciclasa y provoca la conversión catabólica del trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), lo que origina la hipersecreción de agua y electrólitos (figura 32-1). Los pacientes aquejados de una infección grave llegan a perder hasta 1 litro de líquido por hora durante el período de máxima actividad de la enfermedad. Esta acusada pérdida de líquidos provocaría normalmente la eliminación de los microorganismos del aparato digestivo; no obstante, las células de *V. cholerae* son capaces de adherirse a la capa de células mucosas a través de 1) las toxinas *pili* correguladas que están codificadas por el complejo génico *tcp,* y 2) las proteínas quimiotácticas codificadas por los genes *cep.* En consecuencia, el *pilus* corregulado por la toxina es un elemento destacado tanto como receptor del fago portador del gen de la toxina del cólera como de la adhesión a la mucosa que tapiza el aparato digestivo. Las cepas no adherentes son incapaces de establecer una infección.

En ausencia de la toxina del cólera, *V cholerae* 01 aún provoca una diarrea significativa por medio de la acción de la toxina de la zónula *occludens* y la enterotoxina accesoria del cólera. Como su propio nombre indica, la toxina de la zónula *occludens* relaja las uniones estrechas (zónula *occludens)* de la mucosa del intestino delgado, lo que incrementa la permeabilidad intestinal, mientras que la enterotoxina produce aumento de la secreción de líquido.

A diferencia de otros serotipos distintos del 01, *V. cholerae* 0139 posee el mismo complejo de virulencia que las ce-

TABLA 32-3. Factores de virulencia de las otras especies de *Vibrio*

Microorganismo	Factores de virulencia
V. parahaemolyticus	Hemolisina directa termoestable (hemolisina de Kanagawa)
V. vulnificus	Cápsula de polisacárido antifagocftico, citolisinas, colagenasa, proteasa, sideróforos
V. alginolyticus	Colagenasa

pas 01. Por consiguiente, la capacidad de las cepas 0139 para adherirse a la mucosa intestinal y sintetizar la toxina del cólera es responsable de la producción de una diarrea acuosa semejante a la del cólera.

Se conocen con menor detalle los mecanismos por medio de los cuales otras especies de *Vibrio* causan enfermedad, si bien se han identificado algunos posibles factores de virulencia (tabla 32-3). La mayoría de las cepas de *V. parahaemolyticus* produce una hemolisina directa termoestable (TDH, también conocida como hemolisina de Kanagawa). TDH es una enterotoxina que induce la secreción de ion cloruro en las células epiteliales como consecuencia de un aumento de la concentración intracelular de calcio. Un método importante de clasificación de las cepas virulentas de *V. parahaemolyticus* se basa en la detección de esta hemolisina, la cual da lugar a colonias (3-hemolíticas en los medios de agar que contienen sangre humana, pero no sangre de carnero. Estas cepas virulentas se denominan **positivas para Kanagawa.** La producción de **cápsula** en *V. vulnificus* realiza una contribución fundamental a la capacidad de este microorganismo de causar infecciones diseminadas graves.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *Vibrio,* como *V. cholerae,* crecen de forma natural en los estuarios y en los mares de todo el mundo. Todas las especies de *Vibrio* son capaces de sobrevivir y de replicarse en las aguas contaminadas con una mayor salinidad. Los vibrios patógenos pueden crecer rápidamente en aguas con crustáceos quitinosos, de ahí la asociación entre las infecciones por *Vibrio* y el consumo de crustáceos. Las personas con infecciones asintomáticas pueden ser también un importante reservorio de este microorganismo en las zonas donde la enfermedad por *V. cholerae* es endémica.

Han ocurrido siete grandes pandemias de cólera desde 1817, lo que ha dado lugar a miles de muertes y a grandes cambios socioeconómicos. Antes de esta fecha hubo casos esporádicos y epidemias, pero la extensión mundial de la enfermedad sólo fue posible por los viajes intercontinentales.

La séptima pandemia, debida a *V. cholerae* 01 biotipo el tor, comenzó en Asia en 1961 y se extendió por África, Europa y Oceanía entre 19 70 y 19 80. En 19 81, la cepa de la pandemia se extendió hasta Perú, y posteriormente produjo enfermedad en la mayoría de los países de Sudamérica y de Centroamérica, así como en EE.UU. y Canadá. En 1992 apareció una segunda cepa epidémica en India y se extendió rápidamente por toda Asia hasta Europa y EE.UU. Esta cepa, *V. cholerae* 0139 Bengal, sintetiza la toxina del cólera y comparte otras características con *V. cholerae* 01. Esta es la primera cepa no perteneciente al serogrupo 01 capaz de producir enfermedad epidémica en adultos que habían sido previamente infectados por la cepa 01 (lo que pone de manifiesto que no confiere inmunidad protectora).

El cólera se propaga a través del agua y la comida contaminadas. La transmisión directa de una persona a otra es infrecuente debido al elevado inoculo (p. ej., más de 10^8 microorganismos) que se necesita para producir la enfermedad en un individuo con pH gástrico normal. En un individuo con aclorhidria o hipoclorhidria, la dosis infecciosa apenas puede llegar a 10^3 a 10^5 microorganismos. El cólera afecta a personas pertenecientes a comunidades con condiciones sanitarias deficientes. Un efecto de las pandemias de cólera fue el reconocimiento del papel del agua contaminada en la propagación de la enfermedad y de la necesidad de mejorar las condiciones sanitarias para controlar la enfermedad.

Las infecciones producidas por *V. parahaemolyticus, V. vulnificus y* otros vibrios patógenos son consecuencia del consumo de marisco cocinado incorrectamente, fundamentalmente ostras, o de la exposición a agua de mar contaminada. *V. parahaemolyticus* constituye la causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en Japón y el sudeste asiático, y es la especie de *Vibrio* implicada más a menudo en la gastroenteritis en EE.UU. *V. vulnificus* no se aisla de manera frecuente, aunque puede originar infecciones graves de heridas y se asocia a elevada incidencia de desenlaces mortales. La gastroenteritis producida por los vibrios ocurre durante todo el año debido a que las ostras están contaminadas con numerosos microorganismos a lo largo del mismo. Por el contrario, la septicemia y las infecciones de heridas por *Vibrio* se registran durante los meses cálidos, cuando el número de microorganismos se multiplica en el agua del mar hasta alcanzar concentraciones muy elevadas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 32-3)

Vibrio cholerae

La infección por *Vibrio cholerae* 01 puede abarcar desde una colonización asintomática o una enfermedad diarreica leve hasta una diarrea grave que rápidamente puede ser mortal. Las manifestaciones clínicas del cólera comienzan, por término medio, entre 2 y 3 días después de la ingestión de las bacterias, con el inicio brusco de una diarrea acuosa y de vómitos. Conforme se van perdiendo líquidos, las heces se vuelven incoloras e inodoras, libres de proteínas y moteadas de mucosidad **(heces en «agua de arroz»).** La pérdida importante de

CUADRO 32-3. Resúmenes clínicos

Vibrio cháleme
Cólera: debuta con diarrea acuosa y vómitos de comienzo agudo y puede evolucionar a deshidratación grave, acidosis metabólica e hipocalemia, y *shock* hipovolémico
Gastroenteritis: pueden darse formas más leves de enfermedad diarreica como consecuencia de la infección por cepas carentes de toxina de *V. cholerae* 01 y serotipos distintos de este

***Vibrio** parahaemolyticus*
Gastroenteritis: por lo general, constituye una entidad de resolución espontánea con un inicio explosivo de diarrea acuosa y náuseas, vómitos, espasmos abdominales, cefalea y febrícula
Infección de heridas: asociada a la exposición a agua contaminada

Vibrio vulnificus
Infección de heridas: infecciones graves y potencialmente mortales que se caracterizan por la presencia de eritema, dolor, formación de bullas, necrosis tisular y septicemia

líquidos y de electrólitos puede provocar deshidratación, acidosis metabólica (pérdida de bicarbonato), hipocalemia (pérdida de potasio) y *shock* hipovolémico, con arritmias cardíacas y fallo renal. La tasa de mortalidad alcanza el 60% en los pacientes no tratados, pero es inferior al 1% en los sujetos que se tratan de forma precoz con reposición de líquidos y de los electrólitos perdidos. El cólera puede remitir de manera espontánea después de varios días de sintomatología. La enfermedad producida por *Vibrio cholerae* 0139 puede ser tan grave como la causada por *Vibrio cholerae* 01. La gastroenteritis producida por otros serotipos de *Vibrio cholerae* es más leve y no se asocia a epidemias.

Vibrio parahaemolyticus (cuadro 32-4)

La gravedad de la gastroenteritis producida por *V. parahaemolyticus* puede comprender desde una diarrea de resolución espontánea hasta una enfermedad semejante al cólera. En general, la enfermedad se desarrolla después de un período de incubación de 5 a 72 horas (media, 24 horas) y se manifiesta con diarrea acuosa y explosiva. En las heces no se observa macroscópicamente sangre o pus, excepto en los casos muy graves. La cefalea, los espasmos abdominales, las náuseas, los vómitos y la febrícula pueden perdurar durante un período superior a 72 horas. El paciente se recupera sin secuelas. Los individuos expuestos al agua del mar contaminada pueden contraer la infección.

Vibrio vulnificus (cuadro 32-5)

Vibrio vulnificus es una especie de *Vibrio* especialmente virulenta que origina una infección de rápida evolución de heridas con posterioridad a la exposición a agua del mar contaminada, así como septicemia después del consumo de ostras

CUADRO 32-4. Resumen de las **infecciones** por *Vibrio parahaemolyticus*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos curvos, anaerobio facultativo, fermentador
Requerimientos nutricionales sencillos, pero necesitan sal para crecer

Virulencia:
v/éase tabla 32-3

Epidemiología:
Microorganismo que se encuentra en las rías y en los mares de todo el mundo
Se asocia con el consumo de crustáceos contaminados
No se aisla con frecuencia en EE.UU. pero es un patógeno muy importante en los países donde se come pescado crudo

Enfermedades:
Véase cuadro 32-3

Diagnóstico:
Los cultivos se deben hacer igual que con *V. cholerae*

Tratamiento, prevención y control:
Enfermedad autolimitada, aunque los antibióticos pueden acortar la duración de los síntomas y la pérdida de líquidos
La enfermedad se previene al cocinar bien los crustáceos
No se dispone de vacuna

CUADRO 32-5. Resumen de las infecciones por *Vibrio vulnific,*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos curvos, anaerobio facultativo, fermentador
Requerimientos nutricionales sencillos, pero necesitan sal para crecer

Virulencia:
Véase la tabla 32-3

Epidemiología:
Infección que se asocia a la exposición de una herida a agua salada contaminada o a la ingestión de crustáceos mal cocinados

Enfermedades:
Véase la tabla 32-3

Diagnóstico:
Cultivos de las heridas y de la sangre

Tratamiento, prevención y control:
Enfermedades con riesgo vital que se deben tratar de manera precoz con antibióticos
El tratamiento de elección se basa en la combinación de minociclina con una fluoroquinolona o cefotaxima
No se dispone de vacuna

crudas contaminadas. La infección de heridas se caracteriza inicialmente por hinchazón, eritema y dolor, seguido de la aparición de vesículas o ampollas e incluso de necrosis tisular. Los pacientes experimentan generalmente signos sistémicos como fiebre y escalofríos. La mortalidad en los pacientes con septicemia por *V. vulnificus* puede ser de hasta el 50% si no se inicia el tratamiento antimicrobiano precoz. Las infecciones son más graves en los pacientes afectados de hepatopatías, hemopatías o insuficiencia renal crónica, así como en aquellos que reciben fármacos inmunosupresores.

Otras especies de *Vibrio*

V. alginolyticus puede producir infecciones en heridas superficiales que se ponen en contacto con agua del mar contaminada. Rara vez se han descrito infecciones del oído, de los ojos o del aparato digestivo. *V. mimicus, V. fluvialis* y *V. furnissü* dan lugar a gastroenteritis, infección de heridas y bacteriemia. Se han publicado algunos casos aislados de infecciones por *V. metschnikovü* (bacteriemia) y *V. cincinnatiensis* (meningitis).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Microscopía

Las especies de *Vibrio* son bacilos gramnegativos curvados de pequeño tamaño (0,5 x 1,5 a 3 um). Estos microorganismos no se suelen observar en las muestras de heces ni de heridas teñidas con Gram; no obstante, un observador con experiencia puede ser capaz de detectar, mediante un microscopio de campo oscuro, la presencia de los característicos bacilos móviles en las muestras de heces.

Cultivo

Los microorganismos de *Vibrio* sobreviven con dificultad en un ambiente ácido o seco. Las muestras se deben obtener en la fase inicial del proceso e inocularse rápidamente en los medios de cultivo. Si el cultivo se va a retrasar, la muestra se debe mezclar con el medio de transporte de Cary-Blair y refrigerarse. Los vibrios sobreviven mal en el tampón de glicerol salino, el medio de transporte que se usa para la mayoría de los patógenos entéricos.

Los vibrios crecen en la mayor parte de los medios que se usan en los laboratorios clínicos para los coprocultivos, incluyendo el agar sangre y el agar MacConkey. Se pueden usar también medios de agar selectivos especiales para vibrios (p. ej., agar de tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa **[TCBS]),** así como caldos enriquecidos (p. ej., medio alcalino enriquecido con agua de peptona; pH 8,6). Las cepas se pueden identificar por medio de pruebas bioquímicas selectivas y se puede establecer el serotipo utilizando antisueros polivalentes. En las pruebas destinadas a la identificación de vibrios halófilos, el medio se debe complementar con cloruro sódico al 1%.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los pacientes con cólera se deben tratar de forma precoz mediante la reposición de líquidos y electrólitos para impedir que la pérdida masiva de líquidos origine un *shock* hipovolémico. El tratamiento antibiótico, aunque de valor secundario, puede reducir la producción de exotoxina y eliminar con mayor rapidez el microorganismo. Los antibióticos doxiciclina y tetraciclina son los fármacos de elección en los adultos, furazolidina se usa en las mujeres embarazadas y trimetoprim/sulfametoxazol en los niños. Se ha observado que las cepas 0139 de *V. cholerae* suelen ser resistentes a furazolidona y a trimetoprim/sulfametoxazol.

La gastroenteritis por *V. parahaemolyticus* suele ser una enfermedad de resolución espontánea, aunque en los pacientes con infecciones graves se puede administrar un tratamiento antibiótico junto a la reposición de líquidos y electrólitos. Las infecciones de heridas y la septicemia por *V. vulniflcus* se deben tratar precozmente con antibioterapia. La combinación de minociclina y una fluoroquinolona o cefotaxima parece constituir el tratamiento dotado de mayor eficacia.

Las personas infectadas por *V. cholerae* pueden eliminar bacterias durante los primeros días de la enfermedad aguda, por lo que representan importantes focos de nuevas infecciones. Aunque no se ha descrito el estado de portador prolongado de *V. cholerae,* los vibrios se desarrollan como células de vida libre en los reservónos de los estuarios y marinos. Tan sólo la mejora de las condiciones sanitarias puede hacer posible un control eficaz de la enfermedad. Esto implica el manejo adecuado de las aguas residuales, el uso de sistemas de purificación para eliminar la contaminación de los abastecimientos de agua y la introducción de las medidas adecuadas para evitar la contaminación de los alimentos.

Se han desarrollado diversas vacunas frente al cólera, ninguna de las cuales confiere protección a largo plazo. Se están realizando ensayos de campo con una vacuna oral formada por células totales inactivadas de *V. cholerae* combinadas con subunidades B. La obtención de inmunidad parcial exige la administración de diversas dosis, y la protección desaparece entre 2 y 3 años después de la vacunación. Se están estudiando otras vacunas, entre ellas una vacuna atenuada. No se dispone de ninguna vacuna frente a las cepas 0139. Se ha utilizado también la profilaxis con tetraciclina para reducir el riesgo de infección de los individuos que viajan a las zonas endémicas, pero esto no previene la propagación del cólera. Debido a que la dosis infecciosa de *V. cholerae* es elevada, la profilaxis antibiótica no suele ser necesaria en personas que tienen una higiene adecuada.

Aeromonas

Aeromonas es un bacilo gramnegativo anaerobio facultativo, que morfológicamente se parece a los miembros de las entero-

bacterias. Al igual que en el caso de *Vibrio*, la taxonomía de este género ha sufrido una profunda reorganización. Se han descrito 14 especies de *Aeromonas*, la mayoría de las cuales se asocian a enfermedad en el ser humano. Los patógenos más destacados son *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae* y *Aeromonas veronii* biovariante *sobria*. Estos microorganismos son ubicuos en el agua dulce y salobre.

Las dos principales enfermedades asociadas a *Aeromonas* son la **gastroenteritis** y la **infección de heridas** (con o sin bacteriemia). Se ha visto que alrededor del 3% de los individuos son portadores gastrointestinales, siendo esta proporción más alta durante los meses cálidos. Sin embargo, el aislamiento de este microorganismo a partir de muestras entéricas no indica la existencia de enfermedad, la cual viene determinada por la clínica del paciente. La gastroenteritis suele aparecer con posterioridad a la ingestión de agua o de comida contaminada, mientras que la infección de heridas se observa después de la exposición a agua contaminada.

Aunque se han identificado numerosos factores potenciales de virulencia en *Aeromonas* (p. ej., endotoxina, hemolisinas, enterotoxina, proteasas, sideróforos, factores de adherencia), no se conoce su papel exacto. Las especies de *Aeromonas* producen: 1) infecciones sistémicas oportunistas en pacientes inmunodeprirnidos (fundamentalmente en los que tienen enfermedades hepatobiliares o una neoplasia de base); 2) enfermedad diarreica en personas sanas, y 3) infección de heridas.

La enfermedad gastrointestinal en los niños suele ser una enfermedad aguda y grave, mientras que en los adultos suele ser una diarrea crónica. La gastroenteritis grave por *Aeromonas* remeda la shigelosis, y las heces de los pacientes afectados presentan sangre y leucocitos. La diarrea aguda es un cuadro de resolución espontánea, y en los pacientes afectados únicamente está indicado el tratamiento complementario.

El tratamiento antimicrobiano es necesario en los pacientes con diarrea crónica o con infección sistémica. *Aeromonas* es resistente a las penicilinas, la mayoría de cefalosporinas y a eritromicina. Ciprofloxacino presenta una actividad constante frente a las cepas de *Aeromonas* aisladas en EE.UU. y Europa; no obstante, se han descrito algunas cepas resistentes a este antibiótico procedentes de Asia. Por tanto, aún no se ha demostrado la eficacia a largo plazo de las fluoroquinolonas. Gentamicina, amikacina y frimetoprim-sulfametoxazol también disponen de actividad frente a casi todas las aeromonas.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 57 años fue hospitalizado en la ciudad de Nueva York por presentar un cuadro de 2 días de evolución de diarrea acuosa grave. La enfermedad había comenzado 1 día después de su regreso de Ecuador. El paciente se encontraba deshidratado y presentaba alteraciones hidroelectrolíticas (acidosis, hipocalemia). El paciente se recuperó satisfactoriamente tras la instauración del tratamiento de reposición de líquidos y electrólitos para compensar las pérdidas producidas por la diarrea. Los coprocultivos fueron positivos para V. cholerae.

1. ¿Cuáles son las características clínicas del cólera?
2. ¿Cuál es el factor de virulencia más importante de esta enfermedad? ¿Qué otros factores de virulencia se han descrito? ¿Cuáles son sus mecanismos de actuación?
3. ¿Cómo adquirió este paciente la infección? ¿En qué se diferencia esta situación de la adquisición de las infecciones producidas por *V. parahaemolyticus* o *V. vulnificusl*
4. ¿Cómo se puede controlar el cólera en las zonas donde la infección es endémica?

Bibliografía

Bhattacharya SK: An evaluation of current cholera treatment, Expert OpinPharmacother 4:141-146, 2003.

Calía KE: *Vibrio cholerae* 0139: An emerging pathogen, *Clin McrobiolNewsletter* 18:17-22,1996.

Clark RB, Janda JM: *Plesiomonas* and human disease, *Clin MicrobiolNewsletter* 13:49-52,1991.

Holmberg SD, Farmer JJ III: *Aeromonas hydrophila* and *Plesiomonas shigelloides* as causes of intestinal infections, *Rev InfectDis* 6:633-639, 1984.

Janda JM et al: *Aeromonas* species in septicemia: Laboratory characteristics and clinical observations, *Clin Infect Dis* 19:77-83, 1994.

Kampfer PC et al: In vitro susceptibilities of *Aeromonas* genomic species to 69 antimicrobial agents, *Syst Appl Microbiol* 22:662-669,1999.

Klose KE: Regulation of virulence in *Vibrio cholerae, Int] Med Microbiol* 291:81-88, 2001.

Ko W-C, Chuang Y-C: *Aeromonas* bacteremia: Review of 59 episodes, *ClinlnfectBis*20:1298-1304,1995.

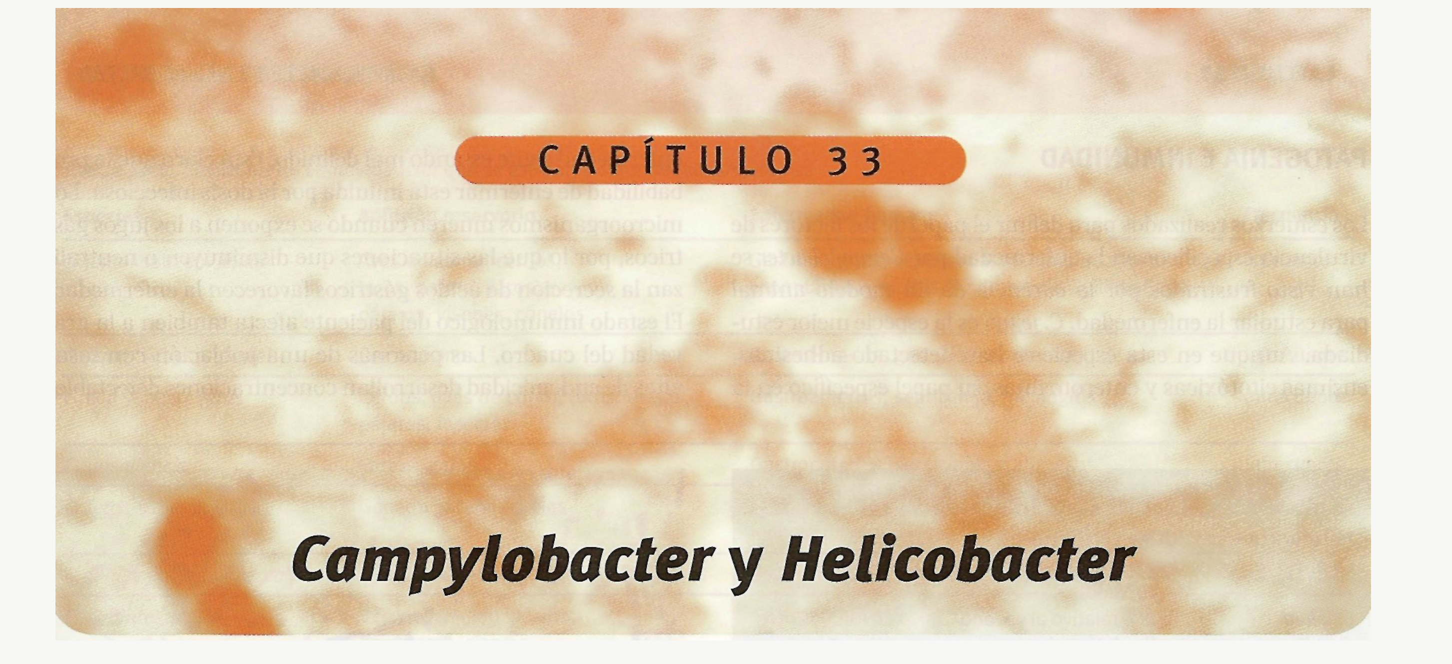
Lacey SW: Cholera: Calamitous past, ominous future, *Clin Infect* Dis 20:1409-1419, 1995.

Lang DR, Guerrant RL: Summary of the 29th United States-Japan Joint Conference on Cholera and Related DiarrhealDiseasesJIn/ect Dis 171:8-12, 1995.

Mahon BE et al: Reported cholera in the United States, 1992-1994: Areflection of global changes in cholera epidemiology, *JAMA* 276:307-312, 1996.

Tauxe RV et al: Epidemic cholera in the new world: Translating field epidemiology into new prevention strategies, *Emerging InfectDis* 1:141-146,1995.

Waldor MK, Mekalanos JJ: Emergence of a new cholera pandemic: Molecular analysis of virulence determinants in *Vibrio cholerae* 0139 and development of a Uve vaccine prototype, *JInfect Dis* 170:278-283, 1994.



Campylobacter y Helicobacter

La clasificación de *Campylobacter* y *Helicobacter* (cuadro 33-1) ha sufrido muchos cambios desde que se aislaron por primera vez las bacterias a principios del siglo xx. Sin embargo, se han utilizado técnicas de biología molecular (p. ej., análisis de la secuencia de los genes de ácido ribonucleico ribosómico [ARNr] 16S), caracterización de las proteínas y de los lípidos de la pared celular, caracterización serológica y análisis bioquímicos para resolver gran parte de esta confusión taxonómica. Estos géneros pertenecen a una misma superfamilia de ARNr, la cual está formada por bacilos gramnegativos con forma de espiral y con: 1) una baja relación de bases guanosina más citosina en el ácido desoxirribonucleico (ADN); 2) incapacidad para fermentar u oxidar hidratos de carbono, y 3) requerimientos de crecimiento microaerófilos (crecimiento restringido a la presencia de bajas concentraciones de oxígeno).

Campylobacter (cuadro 33-2)

El género *Campylobacter* se compone de bacilos gramnegativos pequeños (0,2 a 0,5 x 0,5 a 5 ^m) y con forma de coma (figura 33-1), que son móviles por la presencia de un flagelo polar. La mayoría de las especies son microaerobias y necesitan para el crecimiento aerobio una atmósfera con menor concentración de oxígeno y concentraciones mayores de hidrógeno y dióxido de carbono. En la actualidad se reconocen 16 especies y subespecies, la mayoría de las cuales se han asociado a enfermedad en el ser humano (tabla 33-1).

Las enfermedades producidas por *Campylobacter* son principalmente la gastroenteritis y la septicemia. *Campylobacter jejuni* es la causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en EE.UU., mientras que *Campylobacter coli* origina entre el 2% y el 5% de los casos de gastroenteritis por *Campylobacter*. Esta última es una de las causas más comunes de gastroenteritis en los países subdesarrollados.

Campylobacter upsaliensis es con toda probabilidad causa importante de gastroenteritis en el ser humano; sin embargo, la verdadera incidencia de la enfermedad producida por este microorganismo se subestima con los métodos convencionales de cultivo (C. *upsaliensis* se inhibe con los antibióticos usados en los medios de aislamiento de otros miembros del género *Campylobacter)*. Otras especies son causas infrecuentes de gastroenteritis o de infecciones sistémicas. Al contrario que otras especies, *Campylobacter fetus* es con frecuencia responsable de producir infecciones sistémicas como bacteriemia, tromboflebitis séptica, artritis, abortos sépticos y meningitis.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Campylobacter posee la pared celular característica de las bacterias gramnegativas. El antígeno principal de este género es el lipopolisacárido de la membrana externa. Además, se han usado para la clasificación epidemiológica de las cepas clínicas los diferentes antígenos somáticos polisacáridos O y los antígenos capsulares termolábiles y flagelares.

El reconocimiento del papel de *Campylobacter* en la enfermedad gastrointestinal ha sido tardío ya que el microorganismo crece mejor en atmósferas con concentraciones bajas de oxígeno (5%-7%, microaerófilos) y elevadas de dióxido de carbono (5%-10%). Además, *C. jejuni* crece con mayor facilidad a 42 °C que a 3 7 °C. Estas propiedades se utilizan para el aislamiento selectivo de *Campylobacter* patógenos en las muestras de heces. También se ha usado su pequeño tamaño (0,2 a 0,5 um de diámetro) para recuperar las bacterias por filtración de las heces. Estos microorganismos pasan a través de filtros de 0,45 (xm, mientras que otras bacterias quedan retenidas. Este método se ha empleado también para demostrar que *C. upsaliensis* producía gastroenteritis en el ser humano y enfermedad en perros y gatos domésticos. Sin embargo, la filtración de las muestras de heces es un procedimiento engorroso que no se utiliza en la mayoría de los laboratorios clínicos.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Los esfuerzos realizados para definir el papel de los factores de virulencia específicos en la enfermedad por *Campylobacter* se han visto frustrados por la carencia de un modelo animal para estudiar la enfermedad. *C. jejuni* es la especie mejor estudiada. Aunque en esta especie se han detectado adhesinas, enzimas citotoxicas y enterotoxinas, su papel específico en la enfermedad sigue estando mal definido. Está claro que la probabilidad de enfermar está influida por la dosis infecciosa. Los microorganismos mueren cuando se exponen a los jugos gástricos, por lo que las situaciones que disminuyen o neutralizan la secreción de ácidos gástricos favorecen la enfermedad. El estado inmunológico del paciente afecta también a la gravedad del cuadro. Las personas de una población con tasas altas de endemicidad desarrollan concentraciones detectables

Campüobacterias y helicobacterias frecuentes

Microorganismo	Origen histórico
Campylobacter	*kampylos,* curvado; *bacter,* varilla (bacilo curvado)
C. jejuni	*jejuni,* relativo al yeyuno
C. coli	*coli,* relativo al colon
C. fetus	*fetus,* se refiere a la observación inicial de que estas bacterias causan infecciones fetales
C. upsaliensis	*upsaliensis,* las cepas aisladas inicialmente se recuperaron a partir de las heces de perros en una clínica animal de Upsala, Suecia
Helicobacter	*helix,* espiral; *bacter,* varilla (bacilo espiriforme)
H. pylori	*pylorus,* parte inferior del estómago
H. cinaedi	*cinaedi,* relativo a un homosexual (el microorganismo se aisló por vez primera a partir de pacientes homosexuales aquejados de gastroenteritis)
H. fennelliae	*fennelliae,* recibe su nombre de C. Fenneü, quien llevó a cabo el aislamiento inicial del microorganismo



FIGURA 33-1. Cultivo mixto de bacterias procedentes de una muestra fecal. *Campylobacter jejuni* es la bacteria gramnegativa curvada y delgada *(flecha).*

CUADRO 33-2. Resumen de *Campylobacter*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos curvos y delgados
Incapaz de oxidar o fermentar hidratos de carbono
Crecimiento microaeroRlico

Virulencia:
Están mal definidos los factores que regulan la adhesión, la motilidad y la invasión de la mucosa intestinal
ta proteína S de *C. fetus* inhibe la unión de C3b y la posterior fagocitosis y muerte mediada por el complemento (resistente al efecto bactericida del suero)
Se cree que el síndrome de Guillain-Barré es una enfermedad autoinmune debida a la reactividad cruzada antigénica entre los oligosacáridos de la cápsula bacteriana y los glucoesfingolípidos de la superficie de los tejidos neurales

Epidemiología:
Infección zoonótica; las aves de corral mal preparadas son un origen frecuente de las infecciones humanas
Las infecciones se adquieren tras la ingestión de comida contaminada, leche sin pasteurizar o agua contaminada
La transmisión de una persona a otra es rara
La dosis infecciosa es elevada a no ser que los ácidos gástricos se neutralicen o se encuentren ausentes
Distribución mundial con infecciones entéricas observadas con más frecuencia en los meses cálidos

Enfermedades:
Véase tabla 33-1
Enteritis aguda con diarrea, malestar general, fiebre y dolor abdominal.
La mayoría de las infecciones son autolimitadas, pero pueden durar más de 1 semana
C. fetus se asocia con septicemia y diseminación a múltiples órganos

Diagnóstico:
La microscopía no es sensible
El cultivo requiere el uso de medios especiales incubados con valores bajos de oxígeno, aumentados de dióxido de carbono y (en las especies termófilas) temperaturas elevadas; los que crecen de forma lenta necesitan 2 o más días de incubación

Tratamiento, prevención y control:
En la gastroenteritis la infección es autolimitada y se trata con reposición de líquidos y de electrólitos
La gastroenteritis grave y la septicemia se tratan con eritromicina (fármaco de elección), tetraciclinas o fluoroquinolonas
La gastroenteritis se previene con la preparación correcta de la comida y con el consumo de leche pasteurizada; la prevención de la contaminación de los depósitos de agua controla también la Infección

TABLA 33-1. Especies de *Campylobacter* que se asocian a enfermedades humanas			
Especies	**Anfitrión reservorio**	**Enfermedad humana**	**Frecuencia**
C. jejuni subesp. *jejuni*	Aves de corral, cerdos, toros, perros, gatos, pájaros, visones, conejos	Gastroenteritis, septicemia, meningitis, aborto espontáneo, proctitis, síndrome de Guillain•Barré	Frecuente
C. jejuni subesp. *doylei*	Ser humano	Gastroenteritis, gastritis, septicemia	Infrecuente
C. co//subesp. *fetus*	Cerdos, aves de corral, toros, ovejas, pájaros, insectos	Gastroenteritis, septicemia, meningitis	Infrecuente
C. upsatiensis	Perros, gatos	Gastroenteritis, septicemia y abscesos	Infrecuente
C. fetus subesp. *fetus*	Ganado vacuno, ovejas	Septicemia, gastroenteritis, aborto espontáneo, meningitis	Infrecuente
C. fetus subesp. *venerealis*	Ganado vacuno	Septicemia	Infrecuente
C. hyointestinalis	Cerdos, ganado vacuno, hámsteres, ciervos	Gastroenteritis	Rara
C. concisus	Ser humano	Enfermedad periodontal, gastroenteritis	Rara
C. sputorum subesp. *sputorum*	Ser humano, ganado vacuno, cerdos	Abscesos, gastroenteritis	Rara
C. curvus	Ser humano	Enfermedad periodontal, gastroenteritis	Rara
C. rectus	Ser humano	Enfermedad periodontal	Rara
C. showae	Ser humano	Enfermedad periodontal	Rara
C. larí	Aves de corral, pájaros, perros, gatos, monos, caballos, focas	Gastroenteritis, septicemia	Rara

de anticuerpos séricos y secretores específicos y padecen una enfermedad de menor gravedad. Los pacientes aquejados de hipogammaglobulinemia tienen una forma grave y prolongada de enfermedad por *C. jejuni.*

La enfermedad gastrointestinal por *C. jejuni* se caracteriza por la aparición de una lesión histológica en la superficie mucosa del yeyuno (como su propio nombre indica), íleon y colon. La superficie mucosa aparece ulcerada, edematosa y hemorrágica, con abscesos en las criptas de las glándulas epiteliales e infiltración de la lámina propia por neutrófilos, células mononucleares y eosinófilos. El proceso inflamatorio es compatible con la invasión del tejido intestinal por los microorganismos. Sin embargo, no se ha podido establecer el papel preciso de las toxinas citopáticas, las enterotoxinas y la actividad endotóxica que se han detectado en las cepas de *C. jejuni.* Por ejemplo, las cepas que carecen de actividad enterotóxica continúan conservando toda su capacidad de virulencia. Se ha descrito una adhesina que interviene en la unión de los microorganismos a la capa mucosa; sin embargo, las cepas carentes de adhesina, al igual que las inmóviles, son avirulentas.

C. jejuni y *C. upsaliensis* se han asociado al síndrome de Guillain-Barré, una alteración autoinmunitaria del sistema nervioso periférico que se caracteriza por un proceso de pérdida de fuerza simétrica a lo largo de un período de varios días, mientras que la recuperación necesita semanas o meses. Aunque se trata de una complicación infrecuente de la enfermedad por *Campylobacter* (alrededor de una de cada 1000 infecciones diagnosticadas), este síndrome se ha asociado a algunos serotipos específicos (fundamentalmente el serotipo 0:19 de *C. jejuni).* Se cree que la patogenia de esta enfermedad tiene relación con la reactividad cruzada existente entre los oligosacáridos de *Campylobacter* y los glucoesfingolípidos que están presentes en la superficie de los tejidos neurales. Por tanto, los anticuerpos dirigidos frente a las cepas específicas de *Campylobacter* pueden dañar los tejidos neurales del sistema nervioso periférico. Otra complicación tardía de las infecciones por *Campylobacter* que se relaciona con el sistema inmunitario es la **artritis reactiva,** caracterizada por inflamación dolorosa de las articulaciones que puede mantenerse a lo largo de semanas hasta, incluso, 1 año.

Mientras que *C. jejuni* y C. *coli* rara vez originan bacteriemia (1,5 casos por 1000 infecciones intestinales), *C. fetus* tiene tendencia a diseminarse desde el aparato digestivo hasta el torrente sanguíneo o focos distantes. Esta diseminación es especialmente frecuente en los pacientes debilitados e inmunodeprimidos, como los que presentan hepatopatías, diabetes mellitus, alcoholismo crónico o neoplasias. Los estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que C. *fetus* es resistente al efecto bactericida del suero mediado por el complemento y por los anticuerpos, mientras que *C. jejuni y* la mayoría de las especies de *Campylobacter* mueren rápidamente. *C. fetus* está recubierto de una proteína de tipo capsular **(proteína S)** que evi-

ta el efecto bactericida del suero mediado por el complemento (inhibición de la unión de C3b a las bacterias). *C.fetus* pierde su virulencia cuando se elimina esta capa proteica.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *Campylobacter* son zoonosis, en las que una gran variedad de animales actúan como reservorios (véase tabla 33-1). El ser humano adquiere la infección por *C. jejuni* y por *C. coli* tras consumir alimentos, leche o agua contaminada; las aves de corral contaminadas son las responsables de más de la mitad de las infecciones por *Campylobacter* en los países desarrollados. Por el contrario, las infecciones por *C. upsaliensis* se contraen fundamentalmente por contacto con los perros domésticos (portadores sanos o mascotas con diarrea). Los productos alimentarios que neutralizan los ácidos gástricos (p. ej., la leche) reducen de forma importante la dosis infecciosa necesaria para el establecimiento de la infección. También puede darse la transmisión feco-oral de una persona a otra, pero es raro que esta enfermedad se transmita por los manipuladores de alimentos.

La incidencia actual de las infecciones por *Campylobacter* no se conoce porque la enfermedad no es de declaración obligatoria. Sin embargo, se ha calculado que ocurren anualmente más de 2 millones de infecciones en EE.UU., y que estas infecciones son más frecuentes que las infecciones por *Salmonella* y *Shigella* juntas. El número de infecciones por *Campylobacter* puede ser incluso mayor, ya que se cree que *C. upsaliensis* es responsable de alrededor del 10% de las infecciones por *Campylobacter*, y esta especie no se aislaría con las técnicas que se emplean habitualmente. La enfermedad es más frecuente en los meses cálidos pero ocurre a lo largo de todo el año. La máxima incidencia de enfermedad se observa en los adultos jóvenes. En los países en vías de desarrollo, la enfermedad sintomática ocurre en los niños pequeños, mientras que el estado de portador crónico asintomático se observa en los adultos.

Las infecciones por *C. fetus* son relativamente raras, y se describen menos de 250 casos anualmente. Al contrario que *C. jejuni*, *C. fetus* infecta principalmente a los ancianos inmunodeprimidos.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las infecciones gastrointestinales por *C. jejuni, C. coli, C. upsaliensis* y por otros patógenos entéricos cursan generalmente como una enteritis aguda con diarrea, malestar general, fiebre y dolor abdominal. Los pacientes afectados pueden tener 10 o más deposiciones al día durante el período de máxima actividad de la enfermedad, y las heces pueden ser sanguinolentas en el examen macroscópico. La enfermedad suele ser autolimitada, aunque los síntomas pueden prolongarse a lo largo de 1 semana o más. El espectro de manifestaciones clínicas engloba la colitis, el dolor abdominal agudo y la bacteriemla, y también se pueden desarrollar infecciones crónicas. En la forma de presentación más frecuente de *C. fetus*, el paciente experimenta inicialmente gastroenteritis que es seguida por septicemia con diseminación a múltiples órganos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Microscopía

El género *Campylobacter* se compone de microorganismos delgados que no pueden observarse con facilidad cuando se tiñen las muestras. Las células, con sus característicos movimientos rápidos, se pueden detectar en un microscopio de campo oscuro o de contraste de fase en muestras recogidas en fresco; sin embargo, estos exámenes no se suelen efectuar. Los microorganismos presentes en las muestras en cultivo aparecen como bacilos pequeños y curvos que se disponen de manera aislada o en parejas con los extremos juntos (de manera semejante a las alas de una gaviota o con forma de S; véase figura 33-1).

Cultivo

C. jejuni, C. coli y *C. upsaliensis* no se reconocieron durante muchos años debido a que su aislamiento requiere cultivo en medios selectivos en una atmósfera microaerófila (es decir, oxígeno del 5% al 7%, dióxido de carbono del 5% al 10% y el resto de nitrógeno), y una temperatura de incubación elevada (p. ej., 42 °C). Los medios selectivos deben contener sangre o carbón con el fin de eliminar los radicales tóxicos de oxígeno, y se añaden antibióticos para evitar el crecimiento de los microorganismos contaminantes. *Campylobacter* son microorganismos que crecen con lentitud y generalmente necesitan un período de incubación comprendido entre 48 y 72 horas o, incluso, más. *C.fetus* no es termófilo y es incapaz de desarrollarse a 42 °C; sin embargo, su aislamiento también necesita una atmósfera microaerófila.

Identificación

La identificación preliminar de las cepas se basa en el crecimiento en unas condiciones seleccionadas y en su característica morfología microscópica. La identificación definitiva de todas las cepas se ve determinada por las reacciones que se resumen en la tabla 33-2.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La gastroenteritis por *Campylobacter* es típicamente una infección autolimitada que se trata mediante la reposición de los líquidos y de los electrólitos que se han perdido. El tratamiento antibiótico se puede usar en los pacientes con infecciones graves o con septicemia. *Campylobacter* es sensible a una amplia variedad de antibióticos, como los macrólidos (p. ej., eritromicina, acitromicina y claritromicina), las tetraciclinas, los aminoglucósidos, cloranfenicol, fluoroquinolonas, clindamicina,

TABLA 33-2. Propiedades fenotípicas de algunas especies de *Campylobacter* y de *Helicobacter*

Características	*C. jejuni*	*C. coli*	*C. upsaliensis*	*C. fetus*	*H. pylori*	*H. cinaedi*	*H. fennelliae*
Oxidasa	+	+	+	+	+	+	+
Catalasa	+	+	–/D	+	+	+	+
Reducción de nitratos	+	+	+	+	–	+	–
Ureasa	–	–	–	–	+	–	–
Hidrólisis de:							
Hipurato	+	–	–	–	–	–	–
Indoxil acetato	+	+	+	–	–	–	+
Crecimiento a:							
25 °C	–	–	–	+	–	–	–
37 °C	+	+	+	+	+	+	+
42 °C	+	+	+	–	–	–	–
Crecimiento en 1% de glicina	+	+	V	+	–	+	+
Sensibilidad a:							
Ácido nalidíxico	S	S	S	V	R	S	S
Cefalotina	R	R	S	S	S	I	S

Modificado de Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, *American Society for Microbiology.*
+, reacción positiva; –, reacción negativa; D, reacción débil; I, intermedia; R, resistente; S, sensible; V, reacción variable.

TABLA 33-3. Especies de *Helicobacter* asociadas a enfermedades humanas*

Especies	Anfitrión reservorio	Enfermedad humana	Frecuencia
H. pylori	Ser humano, primates, cerdos	Gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico	Frecuente
H. cinaedi	Ser humano, hámsteres	Gastroenteritis, septicemia, proctocolitis, celulitis	Infrecuente
H. fennelliae	Ser humano	Gastroenteritis, septicemia, proctocolitis	Infrecuente
H. canadensis	Ser humano	Gastroenteritis	Rara
H. canis	Perros	Gastroenteritis	Rara
H. pullorum	Aves de corral	Gastroenteritis	Rara

*Las especies de las que sólo se han comunicado 1 o 2 infecciones no están incluidas en esta tabla.

amoxicilina/ácido clavulánico e imipenem. La mayor parte de las cepas es resistente a las penicilinas, las cefalosporinas y las sulfamidas. Eritromicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de la enteritis, y las tetraciclinas o las quinolonas se administran como fármacos de segunda elección. La resistencia a las fluoroquinolonas ha aumentado, por lo que estos fármacos pueden ser menos eficaces. En los niños pequeños se ha utilizado amoxicilina/ácido clavulánico en lugar de las tetraciclinas, que están contraindicadas. Las infecciones sistémicas se tratan con aminogluclósidos, cloranfenicol o imipenem.

La exposición a *Campylobacter* entérico se previene con la preparación correcta de los alimentos (fundamentalmente de las aves de corral), evitando los productos lácteos sin pasteurizar, y con la mejora de las medidas preventivas para evitar la contaminación de los depósitos de agua. Es improbable que se pueda llegar a eliminar el estado de portador de *Campylobacter* en los reservorios animales, como las gallinas y los pavos, por lo que persiste el riesgo de infecciones a partir de ellos.

Helicobacter (cuadro 33-3)

En 1983 se detectaron unos bacilos gramnegativos que se parecían a *Campylobacter* en pacientes aquejados de gastritis de tipo B (inflamación crónica del antro gástrico [extremo pilórico]). Estos microorganismos se clasificaron al principio como *Campylobacter*, pero posteriormente se reclasificaron como un nuevo género, *Helicobacter*. La bacteria *Helicobacter pylori* se ha asociado a gastritis, úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico y linfomas de linfocitos B del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT) (tabla 33-3). *Helicobacter* se ha aislado a partir del estómago de muchos otros mamíferos (p. ej., monos, perros, gatos, leopardos, hurones, ratones y ratas). El tracto intestinal también está colonizado por diversas especies de *Helicobacter*, como *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*, las cuales se han aislado de hombres homosexuales aquejados de proctitis, proctocolitis o enteritis.

CUADRO 33-3. Resumen *H. pylori*

Fisiología y estructura;
Bacilos gramnegativos curvos
La producción de ureasa hasta niveles muy elevados es característica de *Helicobacter* gástricos (p. ej., *H. pylorí)* e infrecuente en *Helicobacter* intestinales (importante prueba diagnóstica para *H. pylori)*

Virulencia:
Véase tabla 33-4

Epidemiología:
Las infecciones son frecuentes, especialmente en los individuos de clase socioeconómica baja o en los países en desarrollo
Los humanos son el principal reservorio
La transmisión de una persona a otra es importante (típicamente feco-oral)
Ubicuos y de distribución universal, no hay una incidencia estacional de la enfermedad

Enfermedades:
Véase tabla 33-3

Diagnóstico:
Microscopía: el examen histológico de las muestras de biopsia es sensible y específico
La prueba de la ureasa es relativamente sensible y está dotada de elevada especificidad; la prueba de actividad ureasa en el aliento es una prueba no invasiva
La prueba de antígeno de *H. pylorí* es sensible y específica; se efectúa con muestras fecales
El cultivo requiere incubación en condiciones microaerofílicas; el crecimiento es lento
La serología es útil para demostrar exposición a *H. pylorí*

Tratamiento, prevención y control:
Se han evaluado diferentes pautas para el tratamiento de las infecciones por *H pylori.* El tratamiento combinado con tetraciclina, metronidazol, bismuto y omeprazol durante 2 semanas ha tenido una tasa elevada de éxito
El tratamiento profiláctico de tos individuos colonizados no ha demostrado ser útil, y potencialmente tiene efectos adversos, como el hecho de predisponer a los pacientes a adenocarcinomas de la región distal del esófago
No se dispone en la actualidad de vacunas humanas

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las especies de *Helicobacter* se clasifican según el análisis de la secuencia del ARNr 16S de sus genes, la composición de sus ácidos grasos celulares y la presencia de flagelos polares. Hasta ahora se han caracterizado 22 especies, pero esta taxonomía está cambiando muy rápidamente. *Helicobacter* tiene forma de espiral o bacilar en los cultivos recientes, pero adopta una morfología cocoide en los cultivos de mayor edad (figura 33-2).

H. *pylori* es muy móvil (motilidad en sacacorchos) y sintetiza muchas moléculas de ureasa. La producción de ureasa es un hallazgo constante en las especies de *Helicobacter* que colonizan el estómago del ser humano, pero es infrecuente en las especies que colonizan el intestino. *Helicobacter* no fermenta ni oxida los

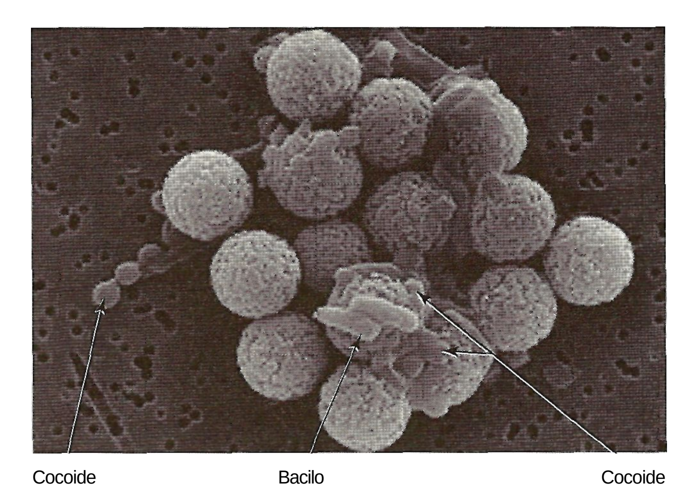


FIGURA 33-2. Microfotografía electrónica de *H. pylorí* en un cultivo de 7 días. Los bacilos y las formas cocoides *(flechas)* se encuentran unidas a las bolas paramagnéticas usadas para la separación inmunomagnética. (Por cortesía del Dr. L. Engstrand, Upsala, Suecia.)

hidratos de carbono, aunque puede metabolizar los aminoácidos a través de rutas fermentativas. El crecimiento de *H. pylori* y de otros *Helicobacter* necesita un medio complejo complementado con sangre, suero, carbón, almidón o yema de huevo, condiciones microaerófilas (oxígeno bajo y dióxido de carbono aumentado) y un intervalo de temperatura de 30 °C a 37 °C.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La mayor parte de la investigación sobre los factores de virulencia de *Helicobacter* se ha centrado en *H. pylori.* Múltiples factores participan en la inflamación gástrica, la alteración de la producción de ácido gástrico y la destrucción tisular que son característicos de la enfermedad por *H. pylori* (tabla 33-4). La colonización inicial se ve facilitada por: 1) la inhibición de la producción de ácido por una proteína bacteriana inhibidora de ácido, y 2) la neutralización de los ácidos gástricos por el amonio generado por la actividad de la ureasa bacteriana. La actividad de la ureasa bacteriana se incrementa por una **proteína de *shock* térmico (HspB)** que se coexpresa con la **ureasa** en la superficie de la bacteria. Las células de *Helicobacter* dotadas de gran movilidad pueden atravesar la mucosidad gástrica y adherirse a las células epiteliales. El daño tisular localizado está mediado por los residuos de ureasa, **mucinasa, fosfolipasas** y la actividad de **citotoxina formadora de vacuolas,** la cual lesiona a las células epiteliales y, junto con la ureasa y el lipopolisacárido bacteriano, estimula la respuesta inflamatoria. *H. pylori* se protege de la fagocitosis y de la muerte intracelular a través de la producción de **superóxido dismutasa** y de **catalasa.** *H. pylori* produce también factores que estimulan: 1) la secreción de interleucina 8 (IL-8); 2) la síntesis del factor activador de plaquetas que conduce a hipersecreción de ácido gástrico, y 3) la muerte programada de las células epiteliales gástricas.

TABLA 33-4. Factores de virulencia de *H. pylorí*

Factores de virulencia	Función
Ureasa	Neutraliza los ácidos gástricos; estimula la quimiotaxis de los monocitos y los neutrófilos; estimula la producción de citocinas inflamatorias
Proteína del *shock* por calor (HspB)	Aumenta la expresión de la ureasa
Protema de inhibición del acido	Induce hipoclorhidna durante la infección aguda al inhibir la secreción acida de las células parietales
Flagelos	Permiten la penetración en la capa de la mucosa gástrica y la protección del ambiente ácido
Adhesinas	Median en la unión a las células del anfitrión; ejemplos de adhesinas son las hemaglutininas, la adhesina que se une al ácido siálico y la adhesina del grupo sanguíneo Lewis
Mucinasa	Altera la mucosidad gástrica
Fosfolipasas	Alteran la mucosidad gástrica
Superóxido dismutasa	Evita la actividad fagocítica al neutralizar los metabolitos del oxígeno
Catalasa	Evita la actividad fagocítica al neutralizar los peróxidos
Citosina de vacuolizacion	Induce la vacuolizacion de las células epiteliales; estimula la migración de los neutrófilos en la mucosa
Factores mal definidos	*H. pylorí:* Estimula la secreción de interleucina-8 por las células del epitelio gástrico, que recluta y activa a los neutrófilos; Estimula las células de la mucosa gástrica para producir el factor activador de plaquetas, que estimula la secreción acida gástrica; Induce a la sintetasa del óxido nítrico en las células epiteliales gástricas, que media errel daño tisular; Induce la muerte de las células del epitelio gástrico

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1984, año en que se aisló por primera vez este microorganismo en cultivo, se ha recogido una gran cantidad de información acerca de la prevalencia de *H. pylori.* La tasa más alta de portadores se encuentra en los países en vías de desarrollo, donde el 70% al 90% de la población está colonizada, la mayoría antes de los 10 años. A diferencia de esta situación, en países desarrollados como EE.UU. se ha observado que la incidencia de colonización por *H. pylori* en individuos sanos es relativamente baja durante la infancia, pero aumenta hasta alrededor del 45% en los adultos. Estos estudios también han demostrado que del 70% al 100% de los pacientes con gastritis, úlceras gástricas y úlceras duodenales está infectado por fí. *pylori.* Se cree que la diferencia en las tasas de colonización entre los países en vías de desarrollo y los países desarrollados se debe a las mejores condiciones higiénicas de estos últimos. El ser humano constituye el principal reservorio de *H. pylori,* y la transmisión probablemente siga una vía feco-oral. Por tanto, es previsible que el riesgo de colonización disminuya con la mejora de las condiciones higiénicas.

Se ha hecho una observación interesante sobre la colonización por *H. pylori.* Este microorganismo se asocia claramente a enfermedades como la gastritis, las úlceras gástricas, el adenocarcinoma gástrico y los linfomas gástricos MALT. Sería previsible que el tratamiento de los individuos colonizados o infectados llevase a la reducción de estas enfermedades. Sin embargo, la colonización por *H. pylori* parece conferir protección frente a la enfermedad producida por el reflujo gastroesofágico y los adenocarcinomas de la región distal del esófago y del cardias gástrico. Por tanto, no parece conveniente eliminar a *H. pylori* en los pacientes sin enfermedad sintomática. Ciertamente, queda mucho que decir de la compleja relación entre *H. pylori* y su anfitrión.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las especies de Helicobacter se subdividen en helicobacterias gástricas (como *H. pylori)* y helicobacterias entéricas (como *H. cinaedi, H. fennelliae, H. canis, H. canadensis, H. pullorum).* La enfermedad asociada a las helicobacterias presenta una relación directa con la localización de la colonización. Por ejemplo, *H. pylori* se asocia a gastritis, mientras que las especies entéricas originan gastroenteritis.

Existe ahora una abrumadora experiencia clínica de que H. *pylori* es el agente etiológico en prácticamente todos los casos de gastritis de tipo B. Estos indicios incluyen: 1) prácticamente el 100% de asociación entre la gastritis y la infección por la bacteria; 2) la producción de infección experimental tanto en animales como en el ser humano, y 3) la resolución histológica de los cambios patológicos cuando se utiliza un tratamiento específico para erradicar el microorganismo. *H. pylori* también origina hasta el 90% de las úlceras gástricas y más del 90% de las úlceras duodenales, y la eliminación del microorganismo lleva a la curación de las úlceras con una reducción significativa de la tasa de recurrencia.

La gastritis crónica es un factor de riesgo para el carcinoma gástrico, por lo que no es sorprendente que exista una relación entre la infección por fí. *pylori* y el adenocarcinoma del cuerpo y del antro del estómago, pero no del cardias (una zona del estómago que no está infectada por fí. *pylori).* Igualmente, la colonización por fí. *pylori* se relaciona con linfomas de linfocitos B MALT gástricos. Un dato que respalda la función de fí. *pylori* en estas neoplasias es la observación de que el tratamiento frente a estas bacterias se asocia a la regresión del linfoma.

fí. *cinaedi* y fí. *fennelüae* pueden producir gastroenteritis y proctocolitis con septicemia en hombres homosexuales. fí. *cinaedi* produce también casos de celulitis recurrente con fiebre y bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Microscopía

fí. *pylori* se detecta en el examen histológico de las biopsias gástricas. Aunque el microorganismo es puede visualizar con facilidad en las muestras teñidas con hematoxilina-eosina o Gram, la tinción de plata de Warthin-Starry se el método de tinción más sensible. La sensibilidad y la especificidad del análisis histológico se aproximan al 100%, por lo que se considera el patrón de referencia para el diagnóstico; no obstante, se trata de una prueba invasiva que no forma parte del diagnóstico de rutina.

Prueba de la ureasa

Las muestras de biopsia también se pueden analizar con relación a la actividad ureasa de origen bacteriano. La gran cantidad de ureasa sintetizada por *H. pylori* permite la detección de residuos alcalinos en un plazo inferior a 2 horas. La sensibilidad de la prueba directa con las muestras de biopsias oscila entre el 75% y el 9 5%; sin embargo, la especificidad se acerca al 100%, por lo que una reacción positiva es un indicio convincente de la existencia de infección activa. Al igual que la microscopía, la desventaja de este método radica en la necesidad de obtener una muestra de biopsia. Las pruebas no invasivas de la actividad ureasa en el aliento del ser humano tras el consumo de una solución de urea con isótopos marcados dispone de unas excelentes sensibilidad y especificidad. Por desgracia esta prueba es relativamente cara debido al elevado coste de los instrumentos de detección.

Detección antigénica

Existe la posibilidad de detectar antígenos de fí. *pylori* excretados en las heces por medio de un enzimoinmunoanálisis policlonal comercial. La prueba posee una sensibilidad y una especificidad cercanas al 90% y 95%, respectivamente. La realización del análisis es sencilla, poco costosa y relativamente precisa en los sujetos con probabilidad de moderada a alta de la enfermedad.

Cultivo

fí. *pylori* puede crecer sólo en una atmósfera microaerófila en un medio enriquecido complementado con sangre, hemina o carbón. La complementación del medio protege a las bacterias frente a los radicales libres de oxígeno, el peróxido de hidrógeno y los ácidos grasos. Las muestras no se deben inocular en los medios que se usan para recuperar a *Campylobacter,* ya que provocan una inhibición excesiva. El cultivo no es sensible a no ser que se procesen múltiples muestras de biopsias de la mucosa gástrica. Además, el éxito del cultivo está influido por la experiencia del microbiólogo. La identificación preliminar de las cepas se basa en sus características de crecimiento en condiciones selectivas, en los hallazgos morfológicos típicos y en la detección de la actividad de la oxidasa, la catalasa y la ureasa. La identificación definitiva de *H. pylori* y de las bacterias relacionadas se basa en las reacciones que se resumen en la tabla 33-2.

Serología

Se considera que la serología constituye la prueba de elección, ya sea en solitario o en combinación con la prueba antigénica. La infección por fí. *pylori* estimula una reacción inmunitaria humoral que persiste como consecuencia de la exposición continua a las bacterias. En una fase inicial de la enfermedad se sintetizan inmunoglobulinas M (IgM), las cuales desaparecen posteriormente. Los anticuerpos IgG e IgA se producen poco después que los IgM y pueden perdurar durante meses o, incluso, años. Debido a que los títulos de anticuerpos se mantienen durante muchos años, esta prueba no se puede usar para distinguir entre una infección pasada y otra activa. Además, el valor del título de anticuerpos no presenta correlación alguna con la gravedad de la enfermedad ni con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, estas pruebas son útiles para demostrar la exposición a las bacterias, tanto para estudios epidemiológicos como para la evaluación inicial de un paciente sintomático.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Se han evaluado numerosas pautas de antibióticos en el tratamiento de las infecciones por fí. *pylori.* El uso de un único antibiótico o de un antibiótico combinado con bismuto no es eficaz. La tasa de éxito más alta en la curación de la gastritis o la úlcera péptica se ha logrado mediante la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol) con uno o más antibióticos (p. ej., tetraciclina, claritromicina, amoxicilina, metronidazol). También se puede añadir bismuto. En este momento se emplean diversos regímenes de tratamiento; sin embargo, el tratamiento con la combinación de tetraciclina, metronidazol, bismuto y omeprazol durante 2 semanas se asocia a una tasa de erradicación superior al 90%. El aumento creciente de la resistencia a metronidazol puede obligar a administrar una combinación alternativa de anti-

bióticos. Las infecciones por fí. *cinaedi* y *H. fennelliae* se pueden tratar generalmente con ampicilina o gentamicina.

Se han puesto en marcha diversos estudios centrados en el desarrollo de una vacuna frente a fí. *pylori.* La ureasa y la proteína de *shock* térmico HspB se expresan únicamente en la superficie de las bacterias. Todavía no se ha demostrado el éxito de usar estos antígenos en una vacuna.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una mujer y su hijo de 4 años acudieron al servicio de urgencias con antecedentes de 1 día de evolución de diarrea y espasmos abdominales. Ambos tenían febrícula, y se veía sangre macroscópicamente evidente en las muestras de heces del niño. Los síntomas habían aparecido 18 horas después de haber cenado una ensalada, pollo, maíz, pan y un pastel de manzana. Los hemocultivos fueron negativos, pero se aisló C. jejuni *de los coprocultivos tanto de la madre como del niño.*

1. ¿Qué alimento es el responsable con más probabilidad de estas infecciones? ¿Qué medidas se deberían establecer para prevenir estas infecciones?
2. Enumere tres especies de *Campylobacter* que se hayan asociado a gastroenteritis. Nombre la especie de *Campylobacter* que se asocia con mayor frecuencia a septicemia.
3. ¿Qué enfermedades se han asociado a *H. pyloril,* ¿y a *H. cinaedi* y *H. fennelliae!*
4. *H. pylori* posee un gran número de factores de virulencia. ¿Qué factores interfieren én la secreción acida del estómago?, ¿y en la adherencia al epitelio gástrico?, ¿y en la alteración de la mucosidad gástrica?, ¿y en la interferencia en la destrucción fagocítica?

Bibliografía

Blaser MJ: In a world of black and white, *Helicobacter pylori* is gray, *AnnIntern Med* 130:695-697, 1999.

Bourke B et al: *Campylobacter upsaliensis:* Waiting in trie wings, *ClinMicrobiolRev* 1:440-449,1998.

Dunn B et al: *Helicobacter pylori, Clin Microbiol Rev* 10:720-741, 1997.

FriedmanL: *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia, *NEnglJMed* 339:1928-1930, 1998 (editorial).

Hunt R, editor: Proceedings of a symposium: *Helicobacter pylori:* From theory to practice, *AmJMed* 100:1-64, 1996.

Nachamkin I et al: *Campylobacter* species and Guillain-Barré syndrome, *Clin Microbiol Rev* 11:555-567, 1998.

NIH Consensus Development Panel: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease, *JAMA* 272:65-69, 1994.

On SLW: Identification methods for campylobacters, helicobacters, and related organisms, *Clin Microbiol Rev* 9:405-422,1996.

Parsonnet T et al: Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults, *JAMA* 282:2240-2245, 1999.

Passaro D, Chosy EJ, Parsonnet J: *Helicobacter pylori:* Consensus and controversy, *Clin Infecí Dis* 35:298-304, 2002.

Samuel MC et al: Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infection in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996-1999, *Clin Infecí Dis* 38:S165-174, 2004.

Solnick J: Clinical significance of *Helicobacter* species other than *Helicobacter pylori, Clinlnfeci Dis* 36:348-354, 2003.

Staat MA et al: A population-based serologic survey of *Helicobacierpylori* infection in children and adolescents in the United States,/ín/ecí Dis 174:1120-1123,1996.

Wassenaar T: Toxin production by *Campylobacíer* spp., *Clin Microbiol Rev* 10:466-476, 1997.

Weingart V et al: Sensitivity of a novel stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* in adult outpatients before and after eradication therapy, / *Clin Microbiol* 42:1319-1321, 2004.



Pseudomonas y otros bacilos no fermentadores constituyen un complejo conjunto de patógenos oportunistas de plantas, animales y el ser humano. Para complicar la comprensión de estos microorganismos, la clasificación taxonómica ha sufrido numerosos cambios en los últimos años. A pesar de los muchos géneros existentes, sólo unos pocos se aislan con frecuencia. En concreto, más del 75% de las bacterias no fermentativas aisladas a partir de muestras clínicas corresponden a las especies *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophüia, Acinetobacter baumannii* y *Acinetobacter lwoffli* y *Moraxella catarrhalis* (cuadro 34-1). Este capítulo se centrará en este grupo de microorganismos.

Pseudomonas (cuadro 34-2)

Las especies pertenecientes al género *Pseudomonas* (también llamadas pseudomonas) son microorganismos ubicuos que se encuentran en la tierra, en la materia orgánica en descomposición, en la vegetación y en el agua. Por desgracia, se hallan también en el ambiente hospitalario en ambientes húmedos, como la comida, las flores de los jarrones, los lavabos, los baños, las fregonas, los respiradores y los equipos de diálisis, e incluso las soluciones desinfectantes. Es infrecuente que forme parte de forma persistente de la flora microbiana normal del ser humano, excepto en los pacientes hospitalizados y en los pacientes ambulatorios inmunodeprimidos.

Las sencillas necesidades de crecimiento y la versatilidad nutricional de *Pseudomonas* hacen posible su amplia distribución ambiental. Son capaces de utilizar un gran número de compuestos orgánicos como fuentes de carbono y de nitrógeno, y algunas cepas crecen incluso en agua destilada al degradar los restos de los nutrientes. Las especies de *Pseudomonas* poseen muchos factores estructurales, enzimas y toxinas que aumentan su virulencia, a la vez que las hacen resistentes a los antibióticos que se usan con una frecuencia mayor. En efecto, es sorprendente el hecho de que estos microorganismos no sean unos patógenos más frecuentes, teniendo en cuenta su ubicuidad, su capacidad de proliferar en prácticamente cualquier ambiente, sus propiedades de virulencia y su resistencia a diversos antibióticos. Por el contrario, las infecciones por *Pseudomonas* son fundamentalmente oportunistas (es decir, restringidas a los pacientes con alteraciones de los mecanismos de defensa). Esta característica destaca la importancia de la capacidad del anfitrión para prevenir la colonización y evitar una posterior invasión por las pseudomonas.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las pseudomonas son bacilos gramnegativos móviles rectos o ligeramente curvados (0,5 a 1 x 1,5 a 5 |im) que suelen disponerse en parejas (figura 34-1). Estos microorganismos no son fermentadores y utilizan los hidratos de carbono a través del metabolismo respiratorio en el que el oxígeno actúa como aceptor terminal de electrones. Aunque se definen como aerobios estrictos, pueden crecer de forma anaerobia utilizando nitrato o arginina como aceptor terminal de electrones. La presencia de citocromo oxidasa (detectada por medio de una prueba rápida de 5 minutos) en las especies de *Pseudomonas* se utiliza para distinguirlas de las enterobacterias. Algunas pseudomonas adquieren un aspecto mucoide como consecuencia de la abundancia de polisacáridos capsulares (figura 34-2); estas cepas son especialmente frecuentes en los pacientes con fibrosis quística. Algunas producen pigmentos difusibles (p. ej., piocianina [azul], fluoresceína [amarillo], piorrubina [marrón]).

Aunque el género estuvo formado en otros tiempos por un gran número de especies, la mayoría de ellas se ha reclasificado en otros géneros. Este género se compone actualmente de unas 10 especies que se han aislado a partir de muestras clínicas así como numerosas especies que se desarrollan en la naturaleza. *Pseudomonas aeruginosa* es la pseudomona más frecuente y la especie en la que se centra este capítulo.

CUADRO 34-1. Bacilos gramnegativos no fermentadores relevantes

Microorganismo	**Origen histórico**
Acinetobacter baumannii	*akinetos,* Incapaz de desplazarse; *bactrum,* varilla (bacilos Inmóviles); *baumannii,* recibe su nombre del microbiólogo Baumann
A. Iwofpi	*Iwofpi,* recibe su nombre del microbiólogo Lwoff
Burkholdería cepacia	*Burkholdería,* recibe su nombre del microbiólogo Burkholder; *cepacia,* semejante a una cebolla (las cepas iniciales se aislaron a partir de cebollas podridas)
B. mallei	*mallei,* la enfermedad muermo, después seudomuermo
B. pseudomatlei	*pseudes,* falso; *mallei* (en referencia a la gran semejanza de esta especie a *B. mallei)*
Moraxella catarrhalis	*Moraxella,* recibe su nombre del oftalmólogo suizo Morax, quien reconoció la especie por vez primera; *catarrhus,* catarro (en referencia a la inflamación de las membranas mucosas de las vías respiratorias)
Pseudomonas aeruginosa	*pseudes,* falso; *monas,* una unidad; *aeruginosa,* repleto de óxido de cobre o verde (se refiere al pigmento verde sintetizado por esta especie)
Stenotrophomonas maltophilia	*Stenos,* estrecho; *trophos,* el que se alimenta; *monas,* unidad (en referencia a la observación de que estas delgadas bacterias requieren pocos sustratos para crecer); *malt,* malta; *philia,* amigo (amigo de la malta)

PATOGENIA E INMUNIDAD

P. aeruginosa tiene muchos factores de virulencia, entre los que se encuentran componentes estructurales, toxinas y enzimas (tabla 34-1); sin embargo, es difícil definir el papel que cada factor desempeña en la enfermedad, y la mayoría de los expertos en este campo cree que su virulencia es multifactorial.

Adhesinas

La adherencia de *P. aeruginosa* a las células del organismo anfitrión está mediada por los ***pili* y** por **adhesinas de estructura diferente** a la de estos. Lospíü desempeñan una importante función en la unión a las células epiteliales, y tienen una estructura semejante a la de los *pili* característicos de *Neisseria gonorrhoeae. Pseudomonas aeruginosa* produce también neuraminidasa, que elimina los residuos de ácido siálico del receptor de los *pili,* aumentando así la adherencia de las bacterias a las células epiteliales.

Capsula de polisacandos

P. aeruginosa sintetiza una **cápsula** de polisacáridos (conocida también como exopolisacárido mucoide, cubierta de alginato o glucocálix) dotada de diversas funciones. La capa polisacárida ancla las bacterias a las células epiteliales y a la mucina traqueobronquial. La cápsula protege también al microorganismo frente a la fagocitosis y la actividad de antibió-

CUADRO 34-2. Resumen de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos pequeños que se disponen habitualmente en parejas; aerobio obligado; oxidador de glucosa, requerimientos nutricionales sencillos, cápsula mucoide de expopolisacáridos

Virulencia:
Véase la tabla 34-1

Epidemiología:
Ubicuo en la naturaleza y en los ambientes húmedos de los hospitales (p. ej., flores, lavabos, cuartos de baño, respiradores y equipos de diálisis)
Sin incidencia estacional de la enfermedad
Pueden colonizar de forma transitoria el tracto respiratorio y digestivo de los pacientes hospitalizados, fundamentalmente de aquellos que se tratan con antibióticos de amplio espectro, con equipos de tratamiento respiratorio o que tienen hospitalizaciones prolongadas

Enfermedades:
Véase la tabla 34-3

Diagnóstico:
Crecen con facilidad en los medios normales de laboratorio. *P. aeruginosa* se identifica por las características de sus colonias (p. ej., hemolíticas, pigmento verde, olor a uva) y por pruebas bioquímicas sencillas (p. ej., reacción positiva de la oxidasa; utilización oxidativa de hidratos de carbono)

Tratamiento, prevención y control:
Con frecuencia es necesaria la combinación de antibióticos (p. ej., aminoglucósido y p-lactámlco). La monoterapia es generalmente ineficaz y puede seleccionar cepas resistentes
Los esfuerzos para controlar las infecciones que se adquieren en el hospital se deben concentrar en prevenir la contaminación de los equipos médicos estériles y las infecciones nosocomiales
El uso innecesario de antibióticos de amplio espectro puede seleccionar microorganismos resistentes, como es el caso de *P. aeruginosa*

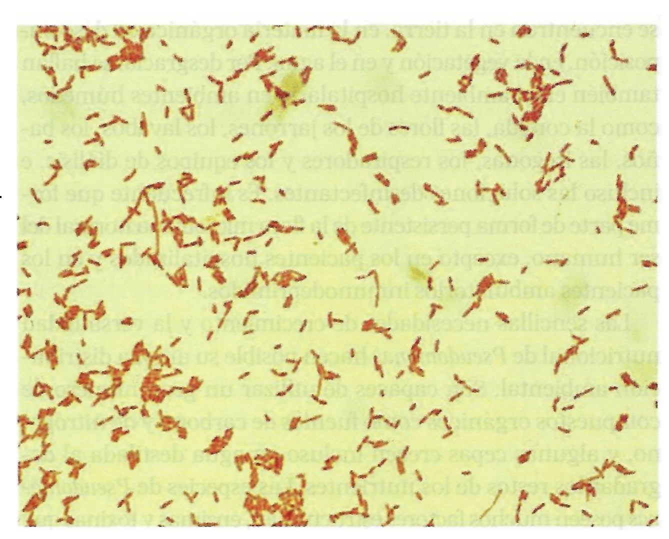


FIGURA 34-1. Tinción de Gram de *Pseudomonas aeruginosa* con células dispuestas de forma individual y en parejas.

TABLA 34-1. Factores de virulencia que se asocian a *Pseudomonas (¡eruginosa*

Factores de virulencia	Efectos biológicos
Componentes estructurales	
Cápsula	Exopolisacárido mucoide; adhesina; inhibe la acción bactericida de los antibióticos (aminoglucósidos); suprime la actividad de los neutrófilos y de los linfocitos
Pili	Adhesina
Lipopolisacárido (LPS)	Actividad endotoxina
Piocianina	Altera la función ciliar; incrementa la liberación de IL-8, la cual estimula la respuesta Inflamatoria; media en el daño tisular con la producción de radicales de oxígeno tóxicos (p. ej., peróxido de hidrógeno, superoxido, radicales hidroxilo)
Toxinas y enzimas	
ExotoxinaA	Inhibidor de la síntesis de proteínas; produce daño tisular (p. ej., piel, córnea); inmunosupresor
Exotoxina S	Inhibidor de la síntesis de proteínas; inmunosupresor
Citotoxina (leucocidina)	Citotóxica para las membranas eucariotas (p. ej., altera la función leucocitaria, produce lesiones en el lecho microvascular del pulmón)
Elastasa	Destrucción de los tejidos que contienen elastina (p. ej., vasos sanguíneos, tejido pulmonar, piel), colágeno, inmunoglobulinas y factores del complemento
Proteasa alcalina	Destrucción tisular; Inactivación del ¡nterferón y del factor de necrosis tumoral a
Fosfolipasa C	Hemolisina termolábil; media en el daño tisular; estimula la respuesta inflamatoria
Ramnolípido	Hemolisina termoestable; altera los tejidos que contienen lecitina; inhibe la actividad ciliar del pulmón
Resistencia a antibióticos	Dificulta el tratamiento antimicrobiano

IL-8, interleucina 8; INF, interferón; TNF-a, factor de necrosis tumoral alfa.

ticos como los aminoglucósidos. La producción de este polisacárido mucoide está sometida a una compleja regulación. Los genes que controlan la producción del polisacárido alginato pueden estar activados en algunos pacientes, como los aquejados de fibrosis quística u otras enfermedades respiratorias crónicas, los cuales están predispuestos a la colonización a largo plazo por cepas mucoides de P. *aeruginosa.* Las cepas mucoides pueden transformarse en un fenotipo no mucoide cuando se cultivan en condiciones *in vitro.*

Endotoxina

La endotoxina es un antígeno fundamental de la pared celular de P. *aeruginosa,* al igual que ocurre en el caso de otros bacilos gramnegativos. El lípido A, componente de la endotoxina, participa en varios de los efectos biológicos de la septicemia.

Piocianina

Un pigmento azul sintetizado por P. *aeruginosa,* la piocianina, cataliza la producción de superoxido y de peróxido de hidrógeno, formas tóxicas del oxígeno. En presencia de pioquelina (un sideróforo que se une al hierro) se genera el radical hidroxilo de mayor toxicidad, el cual puede ocasionar daños tisulares. Este pigmento estimula también la liberación de interleucina-8 (IL-8), que incrementa la quimiotaxis de los neutrófilos.

Exotoxina A

Se cree que la exotoxina A (ETA) es uno de los factores de virulencia más importantes producidos por las cepas patógenas de P. *aeruginosa.* Esta toxina altera la síntesis de proteínas al inhibir la elongación de la cadena peptídica en las células eucariotas de un modo semejante a la toxina diftérica producida por *Corynebacterium diphteriae.* Sin embargo, las exotoxinas producidas por estos dos microorganismos son estructural e inmunológicamente diferentes, y la exotoxina A es menos potente que la toxina diftérica. La exotoxina A probablemente participe en la dermatonecrosis que tiene lugar en las quemaduras, el daño corneal en las infecciones oculares y el daño tisular en las infecciones pulmonares crónicas. La toxina posee, igualmente, actividad inmunodepresora.

Exoenzimas S y T

Las exoenzimas S y T son toxinas extracelulares producidas por P. *aeruginosa.* Poseen una actividad ribosiltransferasa de difosfato de adenosina (ADP), cuya función no está clara. Sin embargo, cuando las proteínas son introducidas en sus células eucariotas diana por el sistema de secreción de tipo III, se produce un daño en las células epiteliales que facilita la diseminación de las bacterias, la invasión tisular y la necrosis. Esta citotoxicidad está mediada por una reorganización de la actina.

Elastasas

Dos enzimas, LasA **(serina proteasa)** y LasB **(metaloproteasa de zinc),** actúan de manera sinérgica para degradar la elastina, lo que ocasiona daños en los tejidos que contienen elastina y el parénquima pulmonar, así como lesiones hemorrágicas **(ectima gangrenoso)** que se asocian a las infecciones diseminadas por P. *aeruginosa.* Estas enzimas degradan también los componentes del complemento e inhiben la quimiotaxis y la función de los neutrófllos, lo que provoca una mayor diseminación y daño tisular en las infecciones agudas. Las infecciones crónicas por *Pseudomonas* se caracterizan por la formación de anticuerpos frente a LasA y LasB, con acumulación de los inmunocomplejos en los tejidos infectados.

Proteasa alcalina

Al igual que las elastasas, la **proteasa alcalina** participa en la destrucción tisular y en la diseminación de *P. aeruginosa.* También interfiere en la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión.

Fosfolipasa C

La **fosfolipasa C** es una hemolisina termolábil que degrada los lípidos y la lecitina, de modo que facilita la destrucción tisular. No está claro el papel exacto de esta enzima en las infecciones respiratorias y urinarias (IAU), aunque se ha visto una importante asociación entre la producción de hemolisina y la enfermedad.

Ramnolípido

El **ramnolípido** es una hemolisina termoestable que altera los tejidos que contienen lecitina. Esta hemolisina se relaciona también con la inhibición de la actividad ciliar del aparato respiratorio.

Resistencia a antibióticos

P. *aeruginosa* posee una resistencia inherente **a muchos antibióticos** y puede mutar a cepas aún más resistentes durante el tratamiento. Aunque se han identificado numerosos mecanismos de resistencia, la mutación de las porinas constituye el principal mecanismo de resistencia. La penetración de los antibióticos en la célula seudomónica tiene lugar principalmente a través de los poros de la membrana externa. La alteración de las proteínas que configuran la pared de estos poros con el fin de restringir el flujo al interior de la célula conlleva la aparición de resistencia a numerosos grupos de antibióticos de manera simultánea. P. *aeruginosa* sintetiza, asimismo, diferentes (3-lactamasas que inactivan diversos antibióticos P-lactámicos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos).

EPIDEMIOLOGÍA

Las pseudomonas son patógenos oportunistas presentes en una gran variedad de ambientes. La capacidad para aislar a estos microorganismos de las superficies húmedas puede verse limitada solamente por los esfuerzos para detectar los microorganismos. *Pseudomonas* tienen unos requerimientos nutricionales mínimos, pueden tolerar un amplio intervalo de temperaturas (4 °C-42 °C) y son resistentes a muchos antibióticos y desinfectantes. De hecho, la recuperación de *Pseudomonas* a partir del ambiente (p. ej., un lavamanos o el suelo de un hospital) tiene un escaso significado a no ser que existan indicios epidemiológicos de que el lugar contaminado sea un reservorio de la infección.

Además, el aislamiento de *Pseudomonas* en un paciente hospitalizado constituye un motivo de preocupación, pero normalmente no justifica la intervención terapéutica, a no ser que existan indicios de enfermedad. La recuperación de *Pseudomonas*, particularmente de especies diferentes a P. *aeruginosa,* a partir de una muestra clínica puede representar una mera colonización del paciente o bien suponer una contaminación ambiental de la muestra durante su obtención o procesamiento en el laboratorio.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 34-3)

Infecciones pulmonares

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores por P. *aeruginosa* pueden variar en gravedad desde una colonización asintomática o una **traqueobronquitis** benigna hasta una **bronconeumonía necrosante** grave. La colonización se da en pacientes con fibrosis quística, los aquejados de otras enfermedades pulmonares crónicas, y en neutropénicos. Las infecciones en los primeros se han asociado a la exacerbación de la entidad de base, así como con procesos pulmonares invasivos. Las cepas mucoides son las que se suelen aislar en las muestras de estos pacientes, y son difíciles de erradicar con tratamiento antibiótico.

Las circunstancias que predisponen a los pacientes inmunodeprimidos a contraer infecciones por *Pseudomonas* son: 1) el tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro que alteran la población bacteriana protectora normal, y 2) el uso de respiradores, que pueden introducir el microorganismo en las vías respiratorias inferiores. La enfermedad invasiva en esta población se caracteriza por una bronconeumonía bilateral difusa con la formación de microabscesos y la necrosis de los tejidos. La tasa de mortalidad es tan elevada como el 70%.

Infecciones cutáneas primarias

P. *aeruginosa* puede producir varias infecciones cutáneas. Las infecciones mejor conocidas son las **infecciones de las quemaduras** (figura 34-3). La colonización de una quemadura, seguida de un daño vascular localizado, necrosis tisular y final-

CUADRO 34-3. Algunos bacilos gramnegativos no fermentadores patógenos: resúmenes clínicos

Pseudomonas (¡eruginosa

Infecciones pulmonares: comprenden desde irritación leve de los bronquios (traqueobronquitis) hasta necrosis del parénquima pulmonar (bronconeumonía necrosante)

Infecciones cutáneas primarias: infecciones oportunistas de heridas existentes (p. ej. quemaduras) a infecciones localizadas de los folículos pilosos (p. ej., asociadas a la inmersión en aguas contaminadas como jacuzzis)

Infecciones del aparato urinario: infecciones oportunistas en pacientes con sondas urinarias permanentes y exposición a antibióticos de amplio espectro (selecciona estas bacterias resistentes a antibióticos)

Infecciones de oído: comprenden desde una irritación leve del oído extemo («oído de nadador») hasta la destrucción invasiva de los huesos craneanos adyacentes del oído infectado

Infecciones oculares: infecciones oportunistas de córneas expuestas que presentan alguna lesión leve

Bacteriemia: diseminación de las bacterias desde el foco de infección primaria (p. ej., pulmonar) hasta otros órganos y tejidos; pueden caracterizarse por la presencia de lesiones cutáneas necróticas (ectima gangrenoso). *Complejo Burkholdería cepacia*

Infecciones pulmonares: las infecciones más preocupantes se dan en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica o fibrosis quística en los que pueden evolucionar a destrucción significativa del tejido pulmonar

Complejo de *Burkholdería cepacia*

Infecciones pulmonares: comprenden desde colonización hasta bronconeumonía primaria en pacientes con fibrosis quística o enfermedad granulomatosa crónica

Infecciones oportunistas: infecciones del aparato urinario en pacientes cateterizados; bacterias en pacientes ¡nmunodeprimidos con catéteres intravasculares contaminados

Burkholdería pseudomallei

Infecciones pulmonares: comprenden desde colonización asintomática a formación de abscesos

Stenotrophomonas maltophilia

Infecciones oportunistas: diversas infecciones (más a menudo, a nivel pulmonar y urinario) en pacientes ¡nmunodeprimidos expuestos previamente a antibioterapia de espectro ampliado

Especies de *Acinetobacter*

Infecciones pulmonares: patógeno oportunista en pacientes que reciben tratamiento respiratorio

Especies de *Moraxella*

Infecciones pulmonares: traqueobronquitis o bronconeumonía en sujetos aquejados de enfermedades pulmonares crónicas (más a menudo, causadas por *M. catarrhalis)*

mente bacteriemia, es frecuente en los pacientes con quemaduras graves. La superficie húmeda de la quemadura y la falta de respuesta de los neutrófllos a la invasión tisular predisponen a los pacientes a adquirir estas infecciones. El tratamiento de las heridas con cremas de antibióticos tópicos sólo ha obtenido un éxito limitado en el control de estas infecciones.

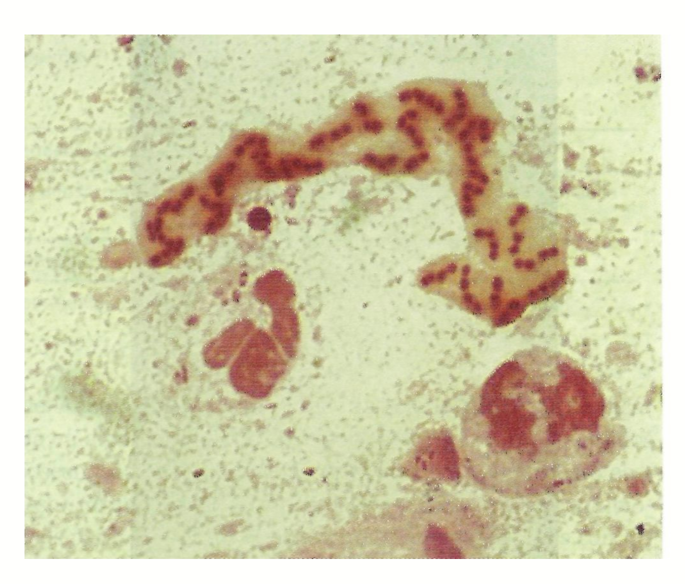


FIGURA 34-2. Tinción de Gram de *Pseudomonas aeruginosa* rodeada de material capsular mucoide en un paciente aquejado de fibrosis quística.



FIGURA 34-3. Infección por *Pseudomonas* de una quemadura. (Tomado de Cohén J, Powderly WB: Infectious diseases, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

La **foliculitis** (figura 34-4) es otra infección frecuente producida por *Pseudomonas,* que se produce por la inmersión en agua contaminada (p. ej., baños calientes, remolinos, piscinas). Las infecciones secundarias por *Pseudomonas* pueden ocurrir también en los individuos que tienen acné o que se depilan las piernas. Por último, *P. aeruginosa* puede producir infecciones cutáneas en los individuos que exponen las manos de manera frecuente al agua.

Infecciones del aparato urinario

La infección del aparato urinario aparece principalmente en los pacientes con sondas urinarias de larga duración. Generalmente estos pacientes reciben múltiples pautas de antibióticos, lo que tiende a seleccionar cepas más resistentes de bacterias como *Pseudomonas.*



FIGURA 34-4. Foliculitis por *Pseudomonas.* (Tomado de Cohén J, Powderly WB: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

Infecciones del oído

Con frecuencia, la **otitis externa** se debe a la infección por P. *aeruginosa,* siendo la natación un importante factor de riesgo **(«oído de nadador»).** Esta infección localizada se puede tratar con antibióticos tópicos y con agentes que favorezcan la desecación. La **otitis externa maligna** es una forma de enfermedad que se observa fundamentalmente en los diabéticos y en los ancianos. Puede invadir los tejidos subyacentes, producir daño en los pares craneales y en los huesos y poner en riesgo la vida. Estos últimos pacientes requieren un tratamiento agresivo antimicrobiano y quirúrgico. *P. aeruginosa* se asocia también a la **otitis inedia crónica.**

Infecciones oculares

Las infecciones oculares tienen lugar con posterioridad a un traumatismo inicial en la córnea (p. ej., abrasión por lentes de contacto, arañazo de la superficie ocular) y la posterior exposición a P. *aeruginosa* en el agua contaminada. Se producen **úlceras corneales** que pueden progresar a una enfermedad con riesgo de pérdida del ojo a no ser que se instaure un tratamiento precoz.

Bacteriemia y endocarditis

La **bacteriemia** por P. *aeruginosa* es clínicamente indistinguible de la que producen otras bacterias gramnegativas. Sin embargo, la tasa de mortalidad de los pacientes afectados es mayor en la bacteriemia por P. *aeruginosa* debido a lo siguiente: 1) la predilección de este microorganismo por los pacientes inmunodeprimidos, y 2) la virulencia inherente de P. *aeruginosa.* La bacteriemia afecta con una frecuencia mayor en los pacientes con neutropenia, diabetes mellitus, quemaduras extensas y neoplasias hematológicas. La mayor parte de las bacteriemias se originan en infecciones de las vías respiratorias inferiores, el aparato urinario, la piel y las partes blandas (principalmente las infecciones de quemaduras). Aunque únicamente se observan en una minoría de pacientes aquejados de bacteriemia, se pueden producir unas lesiones cutáneas características **(ectima gangrenoso).** Las lesiones se manifiestan con vesículas eritematosas que se tornan hemorrágicas, necróticas y ulceradas. El examen microscópico de estas lesiones revela la presencia de numerosos microorganismos y de destrucción vascular (lo que explica la naturaleza hemorrágica de las lesiones), así como ausencia de neutrófilos, como se esperaría en los pacientes neutropénicos.

La **endocarditis** por *Pseudomonas* se registra principalmente en adictos a drogas por vía parenteral. Estos pacientes adquieren la infección a través de los instrumentos empleados para preparar la droga, los cuales están contaminados con microorganismos que se transmiten a través del agua. La válvula tricúspide se ve a menudo afectada, y la infección se asocia a una evolución crónica, si bien su pronóstico es más favorable que en los pacientes que tienen infecciones de las válvulas aórtica o mitral.

Otras infecciones

P. *aeruginosa* produce también otras infecciones, como son aquellas que se localizan en el aparato digestivo, en el sistema nervioso central y en el sistema musculoesquelético. Las condiciones de base necesarias para la mayoría de estas infecciones son: 1) la presencia del microorganismo en un reservorio húmedo, y 2) la elusión o eliminación de las defensas del organismo anfitrión (p. ej., traumatismo cutáneo, eliminación de la flora microbiana normal como consecuencia de la administración de antibióticos, neutropenia).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Cultivo

Debido a que *Pseudomonas* tienen unos requerimientos nutricionales sencillos, pueden crecer fácilmente en los medios comunes de aislamiento, como el agar sangre y el agar MacConkey. Necesitan una incubación aerobia (a no ser que se disponga de nitrato), por lo que su crecimiento en el caldo se restringe generalmente a la interfase caldo-aire, en la que la concentración oxigénica es máxima.

Identificación

La morfología de las colonias (p. ej., tamaño de la colonia, actividad hemolítica, pigmentación, olor; figura 34-5) y los re-

TABLA 34-2. Mecanismos de resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiótico	**Mecanismos de resistencia**
|3-lactámicos	Hidrólisis de |3-lactamasas, disminución de la permeabilidad, alteración de proteínas de unión
Aminoglucósidos	Hidrólisis enzimática por acetilacion, adenilacion o fosforilación; disminución de la permeabilidad; alteración de la diana ribosómica
Cloramfenicol	Hidrólisis enzimática por acetiltransferasa; disminución de la permeabilidad
Fluoroquinolonas	Diana alterada (ADN girasa); disminución de la permeabilidad

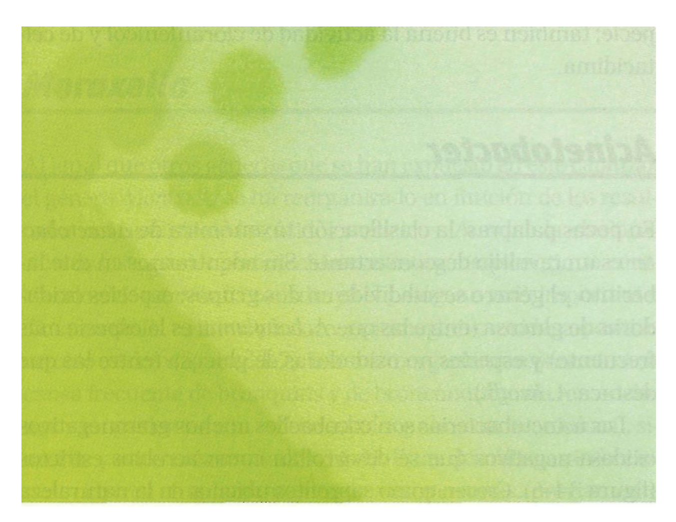


FIGURA 34-5. Morfología de las colonias de *Pseudomonas;* obsérvese la pigmentación verdosa asociada a la producción de dos colorantes h¡-drosolubles: piocianina azul y fluoresceína amarilla.

sultados de una selección de pruebas bioquímicas rápidas (p. ej., reacción positiva de la oxidasa) bastan para la identificación preliminar de las cepas. Por ejemplo, *P. aeruginosa* crece rápidamente y forma colonias planas con bordes que se van extendiendo, P-hemólisis, una pigmentación verde relacionada con la síntesis de piocianina azul y fluoresceína amarilla, y un olor dulce característico semejante al de las uvas. Aunque la identificación definitiva de *P. aeruginosa* es relativamente sencilla, se necesita una amplia batería de pruebas fisiológicas para identificar a otras especies del género *Pseudomonas.*

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones por *Pseudomonas es* frustrante, debido a los siguientes motivos: 1) las bacterias suelen presentar resistencia a la mayoría de los antibióticos (tabla 34-2), y 2) el paciente infectado, con las defensas alteradas, es incapaz de potenciar la actividad antibiótica. Incluso los microorganismos sensibles se pueden volver resistentes durante el tratamiento al inducir la formación de enzimas que inactivan los antibióticos (p. ej., |3-lactamasas) o la mutación de genes que codifican la porinas de la membrana externa, o bien a través de transferencia de la resistencia mediada por plásmidos de una bacteria resistente a otro sensible. Además, algunos grupos de antibióticos carecen de eficacia en algunos sitios de infección (p. ej., los aminoglucósidos poseen una escasa actividad en el ambiente ácido de un absceso). Se necesita generalmente una combinación de antibióticos para el éxito en el tratamiento de los pacientes con infecciones graves. La administración de gammaglobulina hiperinmune y de transfusiones de neutrófilos para aumentar la función inmunitaria alterada pueden ser beneficiosas en algunos pacientes seleccionados que tienen infecciones.

Los intentos para eliminar a *Pseudomonas* de los hospitales son inútiles en la práctica, dada la presencia ubicua de los microorganismos en los depósitos de agua. La prácticas eficaces para el control de la infección se deben centrar en prevenir la contaminación de los equipos estériles, como los de terapia respiratoria o las máquinas de diálisis, y la contaminación cruzada de los pacientes por el personal sanitario. También se debe evitar el uso inadecuado de los antibióticos de amplio espectro, debido a que este uso puede suprimir la flora microbiana normal y permitir el crecimiento excesivo de *Pseudomonas.*

Burkholdería

Cuatro especies que anteriormente se habían clasificado como *Pseudomonas* se han clasificado de nuevo como pertenecientes al género *Burkholdería.* Posteriormente se ha comprobado que B. *cepacia* engloba un conjunto de nueve especies. No obstante, debido a la gran similitud fenotípica de estas especies, el conjunto se denomina habitualmente complejo de *B. cepacia.* Este complejo y B. *pseudomallei* son importantes patógenos humanos(véase cuadro 34-3); *Burkholdería gladioli* y *Burkholdería mallei* rara vez se asocian a enfermedad en el ser humano.

Al igual que P. *aeruginosa*, el complejo de B. *cepacia* puede colonizar una gran variedad de superficies ambientales húmedas y se asocia con frecuencia a infecciones nosocomiales. Las infecciones producidas por este microorganismo son las siguientes: 1) infecciones del aparato respiratorio en pacientes con fibrosis quística o con enfermedad granulomatosa crónica; 2) IAU en los pacientes sondados; 3) septicemia, fundamentalmente en pacientes con catéteres intravasculares contaminados, y 4) otras infecciones oportunistas.

Si se exceptúa a las infecciones pulmonares, el complejo de B. *cepacia* tiene un nivel relativamente bajo de virulencia, y

las infecciones por estos microorganismos no suelen producir la muerte. El complejo de B. *cepacia* es sensible a trimetoprim/sulfametoxazol. Aunque los microorganismos parecen ser sensibles *in vitro* a piperacilina, las cefalosporinas de amplio espectro y a ciprofloxacino, la respuesta clínica es generalmente mala.

B. pseudomallei es un saprofito que se encuentra en la tierra, el agua y la vegetación. Es endémico en el sudeste asiático, India, África y Australia. El microorganismo produce infecciones oportunistas; sin embargo, esta infección **(meliol-dosis)** puede ocurrir en individuos previamente sanos como una infección supurativa aguda o como una infección pulmonar crónica. La enfermedad puede ocurrir desde pocos días hasta muchos años después de la exposición. Por tanto, y aunque B. *pseudomallei* no se detecta en EE.UU., la enfermedad latente puede darse en personas residentes en EE.UU. que han viajado a las zonas endémicas.

La melioidosis tiene manifestaciones muy variadas. La ma3^or parte de los sujetos expuestos a B. *pseudomallei* permanece **asintomática.** Sin embargo, en algunos pacientes se desarrolla una **enfermedad cutánea** supurativa y localizada, acompañada de linfadenitis regional, fiebre y malestar general. Esta forma de enfermedad se puede resolver sin problemas o progresar rápidamente a una septicemia devastadora. La tercera forma de la infección es la **enfermedad pulmonar,** que varía en gravedad desde una bronquitis leve hasta una neumonía necrosante. Puede aparecer cavitación si no se inicia la terapia antimicrobiana adecuada. B. *pseudomallei* se ha incluido en programas de armas biológicas, por lo que la investigación con este microorganismo se limita a laboratorios autorizados, y su recuperación en un paciente justifica una intervención por parte de las autoridades de salud pública.

El aislamiento de *B. pseudomallei* con fines diagnósticos se debe hacer con mucho cuidado porque el microorganismo es muy infeccioso. Para el tratamiento de las infecciones sistémicas se recomienda la combinación de trimetoprim/sulfametoxazol y cefalosporinas de amplio espectro.

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia se clasificó originalmente en el género *Pseudomonas,* se incluyó después en el género *Xanthomonas* y a continuación se asignó al género *Stenotrophomonas.* A pesar de la confusión creada por estos cambios taxonómicos, es bien conocida la importancia clínica de este patógeno oportunista. Es responsable de infecciones en pacientes debilitados con alteraciones de los mecanismos de defensa. También, y debido a que *S. maltophilia* es resistente a los antibióticos |3-lactámicos y aminoglucósidos que se usan con una mayor frecuencia, los pacientes que reciben una antibioterapia prolongada tienen un riesgo especial de adquirir infecciones por este microorganismo.

El espectro de infecciones nosocomiales por *S. maltophilia* incluye la bacteriemia, la neumonía, la meningitis, **la** infección de heridas, y las IAU (véase cuadro 34-3). Hay indicios de que las epidemias hospitalarias relacionadas con este microorganismo contaminaban las soluciones desinfectantes, los equipos de terapia respiratoria y monitorización y las máquinas de hielo.

El tratamiento antimicrobiano es complicado puesto que el microorganismo es resistente a los fármacos que se emplear, con una frecuencia mayor. La combinación trimetoprim sulfametoxazol es el agente más activo frente a esta especie; también es buena la actividad de cloranfenicol y de ceftacidima.

Ácinetobacter

En pocas palabras, la clasificación taxonómica de *Ácinetobacter* es un revoltijo desconcertante. Sin adentrarnos en este laberinto, el género se subdivide en dos grupos: especies oxidadoras de glucosa (entre las que *A. baumannii* es la especie más frecuente) y especies no oxidadoras de glucosa (entre las que destaca A *lwofflí).*

Las acinetobacterias son cocobacilos anchos gramnegativos oxidasa-negativos que se desarrollan como aerobios estrictos (figura 34-6). Crecen como saprofitos ubicuos en la naturaleza y en el entorno hospitalario. Sobreviven en las superficies húmedas, como los equipos de terapia respiratoria, y en las superficies secas como la piel del ser humano (esta última característica es rara en los bacilos gramnegativos). Estas bacterias forman también parte de la microfiora bucofaríngea normal de un pequeño número de individuos sanos, y pueden crecer hasta alcanzar un número elevado durante la hospitalización.

Las acinetobacterias son patógenos oportunistas (véase cuadro 34-3) que pueden producir infecciones de los aparatos respiratorio y urinario, y de las heridas; también pueden

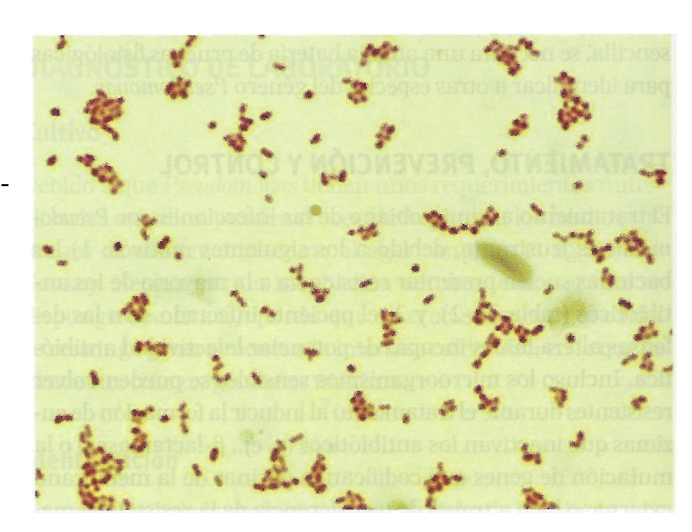


FIGURA 34-6. Tinción de Gram *de Ácinetobacter baumannii.*

causar septicemia. Los sujetos con riesgo de contraer una infección por estas bacterias son los que reciben antibióticos de amplio espectro, los que se encuentran en fase postoperatoria quirúrgica, o los sometidos a ventilación mecánica. El tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter* es problemático, porque estos microorganismos, especialmente *A. baumannii*, son a menudo resistentes a los antibióticos. El tratamiento específico debe orientarse por las pruebas de sensibilidad *in vitro,* pero el tratamiento empírico frente a las infecciones graves sería un b-lactámico (p. ej., ceftacidima, imipenem) y un aminoglucósido.

Moraxella

Al igual que otros géneros que se han expuesto en este capítulo, el género *Moraxella* se ha reorganizado en función de los resultados del análisis de los ácidos nucleicos. Aunque la clasificación de las especies pertenecientes a este género continúa cambiando, M. *catarrhalis* constituye el patógeno más importante. *M. catarrhalis* es un diplococo gramnegativo oxidasa-positivo aerobio estricto (figura 34-7). Este microorganismo representa una causa frecuente de bronquitis y de bronconeumonía (en ancianos y en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas), sinusitis y otitis (véase cuadro 34-3). Estas dos últimas infecciones ocurren fundamentalmente en personas previamente sanas. La mayoría de las cepas producen |3-lactamasas, y son resistentes a penicilina; sin embargo, presentan una sensibilidad uniforme a la mayor parte de los restantes grupos de antibióticos, como las cefalosporinas, eritromicina, tetraciclina, trimetoprim/sulfametoxazol, y la combinación de las penicilinas con un inhibidor de la pMactamasa (p. ej., ácido clavulánico).

Hay otras dos especies de *Moraxella* que colonizan al ser humano y que suelen reactivarse con cierta frecuencia: *Moraxella osloensis* y *Moraxella nonliquefaciens.* Ambas especies se encuentran en la superficie de la piel y en las membranas mucosas de la boca y del tracto genitourinario. Estas especies raras veces causan infecciones oportunistas.

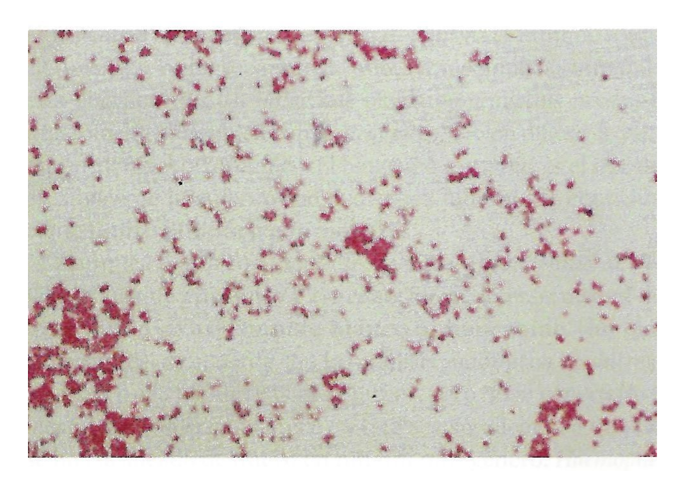


FIGURA 34-7. Tinción de Gram de *Moraxella catarrhalis.*

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un paciente de 63 años ha permanecido hospitalizado durante 21 días para el tratamiento de una leucemia de reciente diagnóstico. Tres días después de su ingreso en el hospital, el paciente presentó una infección urinaria por Escherichia coli. *Se le trató durante 14 días con antibióticos de amplio espectro. En el día 21 de hospitalización, el paciente presentó fiebre y escalofríos. Durante las 24 horas siguientes, presentó hipotensión y aparecieron lesiones cutáneas ectímicas. A pesar del tratamiento agresivo con antibióticos, el paciente murió. Múltiples hemocultivos fueron positivos para* P. aeruginosa.

1. ¿Qué factores hicieron que este paciente tuviese un mayor riesgo de contraer una infección por *P. aeruginosa!*
2. ¿Qué factores de virulencia de este microorganismo lo convierten en un patógeno especialmente grave? ¿Cuáles son los efectos biológicos de estos factores?
3. ¿Cuáles son los tres mecanismos responsables de la resistencia a antibióticos que se ve con *P. aeruginosal*

i\. ¿Qué enfermedades produce el complejo de *B. cepacial,* ¿y *S. maltophila, A. baumannii* y *M. catarrhalisl,* ¿qué antibióticos se pueden usar para tratar estas infecciones?

Bibliografía

Bergogne-Berezin E, Towner K: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiológica! features, *ClinMicrobiolRev* 9:148-165, 1996.

Berlau J et al: Distribution of *Acinetobacter* species on skin of healthy humans, *EurJ Clin Microbiol InfectDis* 18:179-183,1999.

Coenye T et al: Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex, */ClinMicrobiol* 39:3427-3436, 2001.

Dance DAB: Melioidosis: The tip of the iceberg, *Clin Microbiol Rev* 4:52-60,1991.

Dentón M, Kerr K: Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia, Clin MicrobiolRev* 11:57-80, 1998.

Forster D, Dashner F: *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens, *EurJ Clin Microbiol InfectDis 17:73-77,* 1998.

Govan J, Deretic V: Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia, MicrobiolRev* 60:539-574,1996.

Krueger K, Barbieri J: The family of bacterial ADP-ribosylating exotoxins, *Clin Microbiol Rev* 8:34-47, 1995.

Mendelson M et al: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with AIDS, *ClinlnfectDis* 18:886-895, 1994.

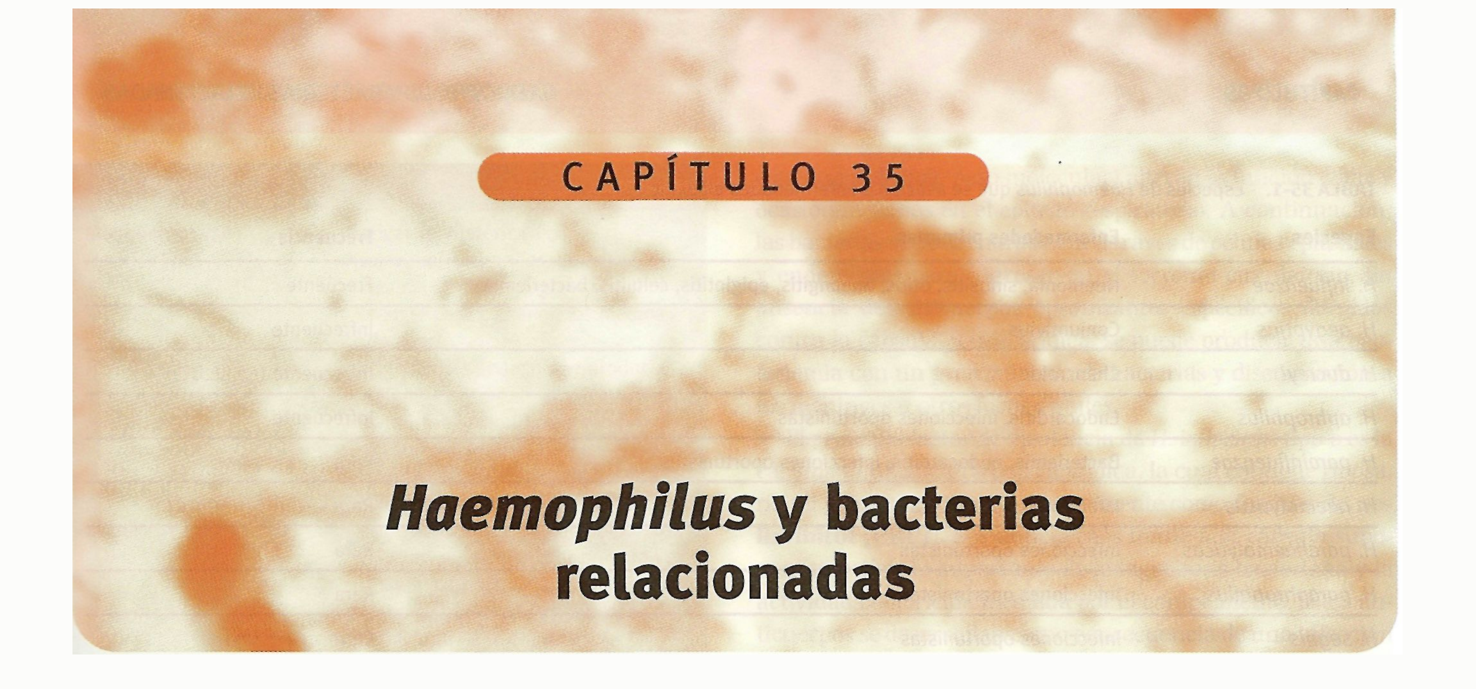
McGregor K et al: *Moraxella catarrhalis:* Clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO beta-lactamases, *Eur J Clin Microbiol InfectDis 17-.219-234:,* 1998.

Muder R et al: Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia: A* prospective, multicenter study of 91 episodes, *Clin InfectDis* 22:508-512, 1996.

Paíleroni NJ: Prokaryote taxonomy of the 20th century and the impact of studies on the genus *Pseudomonas:* A personal view, *Microbiol* 149:1-7, 2003.

Pier G: *Pseudomonas aeruginosa:* A key problem in cystic fibrosis, *ASM News* 64:339-347, 1998.

Wick MJ et al: Structure, function, and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A, *Annu Rev Microbiol* 44:335-363,1990.



Haemophilus y bacterias relacionadas

Los tres géneros más importantes de la familia Pasteurellaceae son *Haemophilus, Actinobacillus* y *Pasteurella.* Los miembros de esta familia son bacilos gramnegativos pequeños (0,2 a 0,3 x 1 a 2 |xm) no esporulados inmóviles y aerobios o anaerobios facultativos. La mayoría tiene unas necesidades de crecimiento exigentes y precisa de medios enriquecidos para su aislamiento. Las especies pertenecientes al género *Haemophilus* constituyen el patógeno humano más frecuente y relevante (tabla 35-1).

Haemophilus

Los microorganismos de *Haemophilus* son bacilos gramnegativos pequeños y, en ocasiones, pleomorfos (figura 35-1; cuadro 35-1). *Haemophilus influenzae* es la especie que se asocia con mayor frecuencia a enfermedad y las infecciones en pacientes pediátricos eran las más frecuentes con anterioridad a la introducción de la vacuna frente a *H. influenzae* tipo b (HIB). *Haemophilus aegyptius* es una causa importante de conjuntivitis aguda purulenta. Desde el punto de vista taxonómico, *H. aegyptius* pertenece a la especie *H influenzae,* aunque tradicionalmente se ha separado de esta. Para complicar aún más esta clasificación, *H. influenzae* biogrupo *aegyptius* presenta una relación fenotípica con H. *aegyptius,* si bien difiere de esta especie a nivel taxonómico. El biogrupo *aegyptius* es el agente etiológico de la enfermedad pediátrica fulminante conocida como **fiebre purpúrica brasileña.**

Aunque se aisla con menor frecuencia, *Haemophilus ducreyi* es el agente etiológico bien conocido de la enfermedad de transmisión sexual **chancro blanco** o **chancroide.** Hay que advertir que, de acuerdo con los análisis genómicos, *H. ducreyi* pertenece a la familia Pasteurellaceae, pero no al género *Haemophilus. H ducreyi* aparece en esta sección debido a que no se ha clasificado de nuevo en ningún otro género. *Haemophilus aphrophilus* es una causa infrecuente, pero importante, de endocarditis. Los restantes miembros del género se suelen aislar en las muestras clínicas (p. ej., *Haemophilusparainfluenzae* representa la especie más frecuente en la cavidad bucal), aunque rara vez son patógenos y fundamentalmente originan infecciones oportunistas.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA (cuadro 35-2)

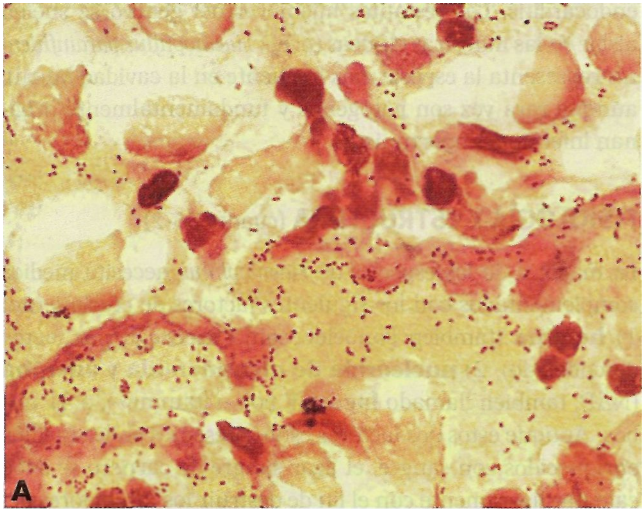
La mayoría de las especies de *Haemophilus* necesita medios complementados con los siguientes factores de crecimiento: 1) **hemina** (también conocido como **factor X** por factor desconocido), 2) **nucleótido de nicotinamida** y **adenina** (NAD, también llamado **factor** V por «vitamina»), o 3) ambos. Aunque estos dos factores están presentes en los medios enriquecidos con sangre, el agar sangre de carnero se debe calentar ligeramente con el fin de destruir los inhibidores del factor V. Por este motivo, el agar sangre calentado («chocolate») se usa *in vitro* para el aislamiento de *H. influenzae* .

La estructura de la pared celular de *Haemophilus* es la típica de otros bacilos gramnegativos. La pared celular posee un lipopolisacárido con actividad de endotoxina, y la membrana externa presenta proteínas específicas de cepa y específicas de especie. El análisis de estas proteínas específicas de cepa resulta de utilidad en los estudios epidemiológicos. La superficie de muchas de las cepas de *H. influenzae* está recubierta de una **cápsula de polisacárido,** y se han identificado seis serotipos antigénicos (de la **a** a la f). Con anterioridad a la introducción de la vacuna HIB, el serotipo b de *H. influenzae* era el responsable de más del 95% de las infecciones invasivas por *Haemophilus.* Casi todas las enfermedades causadas por este serotipo han desaparecido tras la introducción de esta vacuna. En la actualidad, los serotipos c y f y los serotipos no encapsulados de *H. influenzae* producen la mayor parte de las infecciones por *H. influenzae.*

Además de la diferenciación serológica de H. *influenzae,* la especie se subdivide en ocho biotipos (I hasta VIII) de acuerdo con las tres reacciones bioquímicas siguientes: producción de

TABLA 35-1. Especies de *Haemophilus* que se asocian a enfermedades en el ser humano

Especies	Enfermedades primarias	Frecuencia
H. influenzae	Neumonía, sinusitis, otitis, meningitis, epiglotitis, celulitis, bacteriemia	Frecuente
H. aegyptius	Conjuntivitis	Infrecuente
H. ducreyi	Chancroide	Infrecuente (en EE.UU.)
H. aphrophilus	Endocarditis, infecciones oportunistas	Infrecuente
H. parainfluenzae	Bacteriemia, endocarditis, infecciones oportunistas	Rara
H. haemolyticus	Infecciones oportunistas	Rara
H. parahaemolyticus	Infecciones oportunistas	Rara
H. paraphrophilus	Infecciones oportunistas	Rara
H. segnis	Infecciones oportunistas	Rara



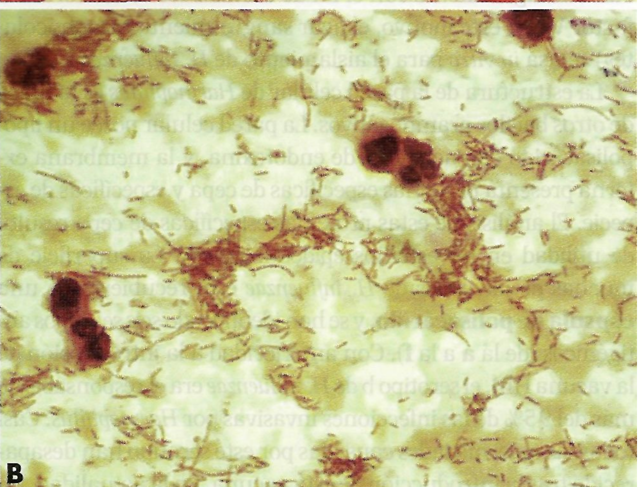


FIGURA 35-1. Tinciones de Gram de *Haemophilus influenzae.* A Pequeños cocobacilos observados en el esputo de un paciente aquejado de neumonía. B. Formas pleomorfas delgadas observadas en un niño de 1 año no vacunado de África con una meningitis abrumadora.

indol, actividad ureasa y actividad ornitina decarboxilasa. La separación de estos biotipos es útil con fines epidemiológicos. Por último, *H. influenzae* se ha subdividido en biogrupos con utilidad clínica. *H. influenzae* biogrupo *aegypticus* es importante debido a que produce la fiebre purpúrica brasileña. Aunque el biogrupo *aegyptius* y H. *influenzae* biotipo III presentan unos perfiles bioquímicos idénticos, se pueden distinguir por las siguientes características: 1) la naturaleza de la enfermedad clínica; 2) sus propiedades de crecimiento *in vitro*, y 3) los perfiles proteicos de la membrana externa.

En resumen, *H. influenzae* se subdivide del siguiente modo: 1) serotipos desde la a hasta la f (determinados por la presencia de antígenos capsulares; el tipo b es el más importante); 2) biotipos desde I hasta VIII (determinados por sus propiedades bioquímicas), y 3) biogrupos (el biogrupo *aegypticus* es el más relevante desde el punto de vista clínico).

PATOGENIA E INMUNIDAD

Las especies pertenecientes al género *Haemophilus*, en especial *Haemophilus parainfluenzae* y las cepas de *H influenzae* no encapsulado, colonizan el tracto respiratorio superior en prácticamente todos los individuos durante los primeros meses de vida. Estos microorganismos se pueden diseminar localmente y producir enfermedad en los oídos (otitis media), los senos (sinusitis) y el tracto respiratorio inferior (bronquitis, neumonía). Sin embargo, la enfermedad diseminada es relativamente infrecuente. Por el contrario, *H. influenzae* encapsulado (principalmente el serotipo b [biotipo I]) aparece de forma infrecuente o en un número muy bajo en el tracto respiratorio superior, si bien constituye una causa frecuente de enfermedad respiratoria en niños no vacunados (p. ej., meningitis, epiglotitis [laringitis obstructiva], celulitis). Los *pili* y las adhesinas no relacionadas con los *pili* intervienen en la colonización de la orofaringe por *H. influenzae.* Los componentes de la pared celular bacteriana (lipopolisacáridos y glu-

CUADRO 35-1. Pasteurellaceae relevantes

Microorganismo	Derivación histórica
Haemophilus	*haemo,* sangre; *philos,* amante («amante de la sangre»; requiere sangre para crecer en los medios de agar)
H. influenzae	Inicialmente se pensó que producía gripe
H. aegyptius	*aegiptius,* egipcio (observado por R. Koch en el año 1883 en exudados de sujetos egipcios afectados por conjuntivitis)
H. ducreyi	Recibe su nombre del microbiólogo Ducrey, quien aisló por primera vez este microorganismo
H. aphrophilus	*aphros,* espuma; *philos,* amante («amante de la espuma»)
Actinobacillus	*actinis,* rayo; *bacillus,* pequeño bastón o varilla (la denominación «bacilo rayo» se refiere al desarrollo de formas filamentosas [rayos])
A. actinomycetemcomitans	*actino,* rayo; *myces,* hongo; *comitans,* acompañante; «acompañando a un actinomiceto»; las cepas se asocian con frecuencia a *Actinomyces)*
Pasteurella	Recibe su nombre de Luis Pasteur
P. multocida	*multus,* muchos; *cidus,* matar («que mata a muchos»; patógeno para un gran número de especies de animales)
P. canls	*canis,* perro (aislado de la cavidad bucal del perro)

copéptidos de bajo peso molecular) alteran la función ciliar y ocasionan daños en el epitelio respiratorio. A continuación, las bacterias se pueden traslocar a través de células epiteliales y endoteliales para ingresar en el torrente circulatorio. En ausencia de anticuerpos opsonizantes específicos dirigidos contra la cápsula polisacarídica, se puede producir una bacteriemia con un gran número de bacterias y diseminación a las meninges u otros focos distales.

El principal factor de virulencia de *H. influenzae* tipo b es la cápsula antifagocítica polisacarídica, la cual contiene ribosa, ribitol y fosfato (conocido normalmente como **fosfato de polirribitol [PRP]).** Los anticuerpos frente a la cápsula suponen un estímulo importante de la fagocitosis bacteriana y la actividad bactericida mediada por el complemento. Estos anticuerpos se desarrollan como consecuencia de una infección natural, la vacunación con PRP purificado, o la transferencia pasiva de anticuerpos maternos. La gravedad de la enfermedad sistémica se relaciona de forma inversa con la tasa de eliminación de las bacterias del torrente sanguíneo. El riesgo de meningitis y epiglotitis es significativamente mayor en los pacientes carentes de anticuerpos frente a PRP, aquellos con reducción del complemento o los sometidos a una esplenectomía. El componente lipopolisacarídico lípido A ha inducido inflamación meníngea en un modelo animal y podría desencadenar esta respuesta en el ser humano. *H, influenzae* (tanto las cepas encapsuladas como las no encapsuladas) produce proteasas de inmunoglobulina (Ig) Al que pueden facilitar la colonización de las superficies mucosas por parte de los microorganismos al interferir con la inmunidad humoral.

CUADRO 35-2. Resumen de las infecciones por *Haemophilus*

Fisiología y estructura:
Bacilos o cocobacilos gramnegativos pleomorfos de pequeño tamaño
Anaerobios facultativos, termentadores
ta mayoría de las especies necesita factor X y/o V para su crecimiento
H. influenzae se subdivide en grupos serológicos (tipos a hasta f), bioquímicos (blotipos I a VIII) y clínicos (biogrupo *aegypticus)*

Virulencia:
H. influenzae tipo b es el más virulento desde el punto de vista clínico (su cápsula contiene PRP [fosfato de pollrribitol])
Haemophilus se adhiere a las células anfitrlonas a través de *pili* y de estructuras no pilosas

Epidemiología:
Haemophilus no encapsulados colonizan normalmente al ser humano; tas especies encapsuladas, en especial *H. influenzae* tipo b, son componentes poco frecuentes de la microflora normal.
La enfermedad producida por *H. influenzae* tipo b representaba fundamentalmente un proceso pediátrico; se ha erradicado en las poblaciones vacunadas
La enfermedad por *H. ducreyi* es infrecuente en EE.UU.
Con excepción de *H. ducreyi,* que se transmite por contacto sexual, la mayor parte de las infecciones por *Haemophilus* se produce a partir de la propia flora del individuo (infecciones endógenas)
Los pacientes con mayor riesgo de padecer la enfermedad son aquellos con concentraciones inadecuadas de anticuerpos protectores, los que presentan una reducción del complemento y los que se han sometido a una esplenectomía

Enfermedades:
Véase tabla 35-1

Diagnóstico:
ta microscopía es una prueba sensible para detectar *H. influenzae* en el líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido slnovlal y muestras del tracto respiratorio inferior.
El cultivo se lleva a cabo en agar chocolate
ta utilidad de las pruebas antigénicas para *H. influenzae* tipo b se ha reducido como consecuencia de la introducción de la vacuna frente a este microorganismo

Tratamiento, **prevención** y control:
Las infecciones por *Haemophilus* se tratan con cefalosporlnas de amplio espectro, acitromicina o fluoroquinolonas; muchas cepas son resistentes a la ampicilina
La vacunación activa con vacunas conjugadas con PRP permite prevenir la mayoría de las infecciones por *Haemophilus* tipo b
La profilaxis con rifampicina se usa para eliminar el estado de portador de *H. influenzae* en niños con alto riesgo de padecer la enfermedad

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *Haemophilus* se encuentran presentes en casi todas las personas, en las que colonizan principalmente las membranas mucosas del tracto respiratorio. *H parainfluenzae* constituye el 10% de la flora bacteriana de la saliva, y *Haemophilus aphrophilus, Haemophilusparaphrophilus* y *Haemophilus segnis* se localizan predominantemente en la superficie de los dientes. La mayoría de las cepas corresponde a *H. influenzae* no encapsulado; las cepas encapsuladas se detectan en un número muy pequeño y tan sólo cuando se emplean medios de cultivo muy selectivos. *H influenzae* tipo b es el serotipo que produce enfermedad sistémica con mayor frecuencia, aunque rara vez se aisla en niños sanos (un hecho que destaca la virulencia de esta bacteria). Las especies pertenecientes al género *Haemophilus* se pueden aislar también en los tractos digestivo y genitourinario, pero generalmente en un número relativamente bajo.

La epidemiología de la enfermedad por *Haemophilus* se ha modificado drásticamente. Antes de la introducción de las vacunas conjugadas frente a *H. influenzae* tipo b, se estimaba que cada año ocurrían alrededor de 20.000 casos anuales de enfermedad invasiva por este patógeno en niños menores de 5 años. Las primeras vacunas polisacarídicas frente a *H influenzae* tipo b no conferían protección a los niños menores de 18 meses (la población con mayor riesgo de enfermedad), dado que existe un retraso natural en la maduración de la respuesta inmune a los antígenos polisacarídicos. No obstante, se comprobó que las vacunas que contenían antígenos PRP purificados conjugados con una molécula transportadora de proteínas (p. ej., toxoide diftérico, toxoide tetánico, proteína de la membrana externa del meningococo) daban lugar a una respuesta humoral protectora en niños de 2 o más meses de edad. Desde la introducción de la vacuna conjugada en diciembre de 198 7, prácticamente ha desaparecido la enfermedad sistémica en pacientes menores de 5 años en EE.UU.; tan sólo se describieron 32 casos en el año 2003. La mayoría de las infecciones por *H. influenzae* tipo b se producen actualmente en niños que no son inmunes (como consecuencia de una vacunación incompleta o una respuesta deficiente a la vacuna) y en ancianos con una disminución de la inmunidad. Asimismo, la enfermedad invasiva causada por otros serotipos encapsulados o cepas no encapsuladas de *H. influenzae* se ha tornado proporcionalmente más frecuente que la originada por el serotipo b. Se debe tener en cuenta que el éxito de la eliminación de la enfermedad por *H. influenzae* tipo b en EE.UU. no se ha disfrutado en numerosos países en vías de desarrollo en los que las campañas de vacunación no se han llevado a cabo de forma satisfactoria. Por consiguiente, *H, influenzae* tipo b continúa representando el principal patógeno pediátrico en muchos países. Se estima que cada año se registran 3 millones de casos de enfermedad grave y hasta 700.000 muertes en niños a nivel mundial. La epidemiología de la enfermedad causada por *H. influenzae* no encapsulado y otras especies del género *Haemophilus* es diferente. La enfermedad invasiva es rara debido a la frecuente colonización por estas especies en el ser humano. Las infecciones de oído y los senos nasales producidas por estos microorganismos son fundamentalmente enfermedades pediátricas, si bien pueden afectar también a adultos. La enfermedad pulmonar afecta más a menudo a los ancianos, en especial a aquellos con antecedentes de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o situaciones que predispongan a la aspiración (p. ej., alcoholismo, enfermedades mentales).

H. ducreyi es una causa importante de úlceras genitales (chancroide) en África y Asia, pero es menos frecuente en Europa y Norteamérica. La incidencia de la enfermedad en EE.UU. es cíclica. En 1998 se describió una incidencia máxima de más de 5000 casos que disminuyó a 54 casos en 2003. A pesar de esta tendencia favorable, los *Centers for Visease Control and Prevention* (CDC) han observado que no se comunican todos los casos de la enfermedad, por lo que se desconoce su verdadera incidencia.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 35-3)

Las enfermedades clínicas observadas en pacientes con infecciones por *H. influenzae* se recogen en la figura 35-2. A continuación se describen las enfermedades producidas por el género *Haemophilus.*

CUADRO 35-3. Pasteurellaceae: resúmenes clínicos

Haemophilus influenzae

Meningitis: enfermedad que afecta principalmente a niños no vacunados; se caracteriza por fiebre, cefalea intensa y signos sistémicos

Epiglotitis: proceso que afecta fundamentalmente a niños no vacunados; se caracteriza por una fase inicial con faringitis, fiebre y dificultades respiratorias que evoluciona a celulitis e inflamación de los tejidos supraglóticos, siendo posible la obstrucción del tracto respiratorio

Neumonía: inflamación y consolidación de los pulmones observada principalmente en ancianos con un trastorno pulmonar crónico de base; suele deberse a cepas no tipables

Haemophilus aegyptlus

Conjuntivitis: una conjuntivitis purulenta aguda («ojo rosa»)

Haemophilus ducreyi

Chancroide: enfermedad de transmisión sexual caracterizada por una pápula dolorosa a la palpación con una base eritematosa que se transforma en una ulceración dolorosa con linfadenopatía asociada

Haemophilus aphrophilus

Endocarditis: responsable de una forma subaguda de endocarditis en sujetos con lesiones subyacentes en válvula cardíaca

Actinobacillusactinomycetemcomitans

Endocarditis: idéntico a *H. aphrophilus*

Pasteurella multocida

Herida de mordedura: la manifestación más frecuente es la infección de una mordedura por un gato o perro; resulta especialmente frecuente en las mordeduras producidas por el gato, ya que las heridas son profundas y difíciles de desinfectar

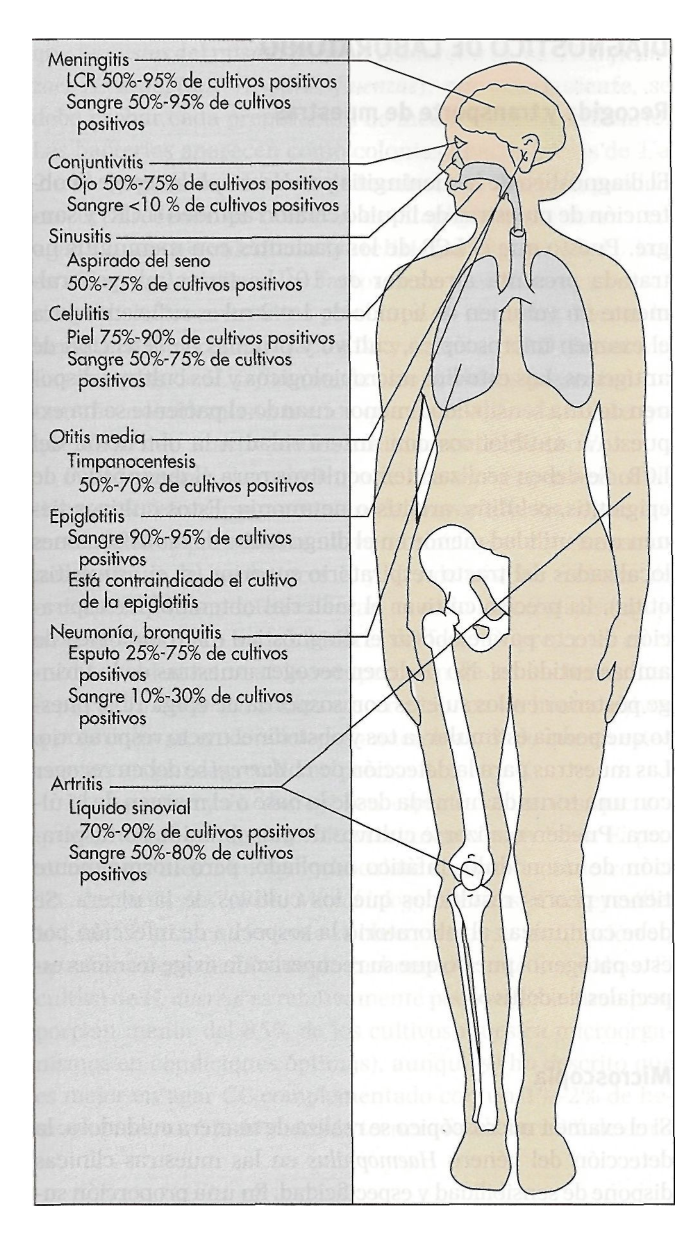


FIGURA 35-2. Infecciones producidas por *Haemophilus influenzae.* Con la introducción de la vacuna conjugada, la mayoría de las infecciones en el adulto afecta a zonas contiguas a la bucofaringe (p. ej., tracto respiratorio inferior, senos, oídos). Las infecciones sistémicas graves (meningitis, epiglotitis) pueden darse en sujetos no vacunados. LCR, líquido cefalorraquídeo.

Meningitis

H. *influenzae* tipo b ha constituido la causa más frecuente de meningitis pediátrica, aunque esta situación se modificó rápidamente al generalizarse el uso de las vacunas conjugadas. La enfermedad en los pacientes no inmunizados se debe a la diseminación bacteriémica de los microorganismos desde la nasofaringe y no se puede distinguir desde el punto de vista clínico de otras causas de meningitis bacteriana. La presentación inicial corresponde a un cuadro respiratorio leve de vías altas de 1 a 3 días de duración, después del cual aparecen los signos y los síntomas característicos de la meningitis. La mortalidad es inferior al 10% en los pacientes que reciben un tratamiento precoz y los estudios de diseño correcto han demostrado una baja incidencia de secuelas neurológicas (en contraposición al 50% de daño residual grave observado en niños no inmunizados en los trabajos iniciales). Se ha demostrado la diseminación horizontal en la población no inmunizada, por lo que se deben adoptar medidas epidemiológicas adecuadas de prevención.

Epiglotitis

La epiglotitis, caracterizada por la celulitis y la inflamación de los tejidos supraglóticos, representa una urgencia con riesgo vital. Aunque se trata de una enfermedad pediátrica, su incidencia máxima durante la era previa a la vacunación se observaba en niños de edades comprendidas entre 2 y 4 años; por el contrario, la incidencia máxima de la meningitis se registraba entre los 3 y los 18 meses de edad. Los niños aquejados de epiglotitis presentan faringitis, fiebre y dificultad respiratoria, la cual puede progresar con rapidez a una obstrucción completa del tracto respiratorio y la muerte. Desde la introducción de la vacuna, la incidencia de esta entidad ha disminuido de forma espectacular en la población pediátrica y sigue siendo infrecuente en adultos.

_ · ....

Al igual que la meningitis y la epiglotitis, la celulitis es una enfermedad pediátrica producida por *H. influenzae* que ha sido eliminada en gran parte por la vacunación. Los pacientes tienen fiebre y una celulitis que se caracteriza por la aparición de placas azul-rojizas en las mejillas o las zonas periorbitarias. La presentación clínica típica, la celulitis proximal a la mucosa bucal y la ausencia de vacunación documentada en el niño son indicativas de este diagnóstico.

Artritis

Con anterioridad a la aparición de las vacunas conjugadas, la forma más frecuente de artritis en los niños menores de 2 años era una infección de una sola gran articulación derivada de la diseminación bacteriémica de *H. influenzae* tipo b. La enfermedad aparece en niños mayores y adultos, aunque es muy rara y suele afectar a pacientes inmunodeprimidos o sujetos con articulaciones dañadas previamente.

Otitis, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio inferior

Las cepas no encapsuladas de *H. influenzae* (fundamentalmente, biotipos II y III) son patógenos oportunistas que pueden producir infecciones en los tractos respiratorios superior e inferior. La mayor parte de los estudios ha demostrado que *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* constituyen las dos causas

más comunes de otitis crónica y aguda, y de sinusitis. La neumonía primaria es infrecuente en los niños y adultos con una función pulmonar normal. Estos microorganismos suelen colonizar a sujetos aquejados de una enfermedad pulmonar crónica (como la fibrosis quística) y se asocian con frecuencia a la exacerbación de la bronquitis y la neumonía franca.

Conjuntivitis

H. *aegyptius,* también llamado **bacilo de Koch-Weeks,** puede producir conjuntivitis aguda purulenta. Este microorganismo contagioso se asocia a diversas epidemias, especialmente a lo largo de los meses más templados.

Fiebre purpúrica brasileña

Como se ha mencionado previamente, H. *influenzae* biogrupo *aegyptius* (una bacteria distinta de fí. *aegyptius;* véase una sección anterior en este mismo capítulo) es el agente etiológico de la fiebre purpúrica brasileña, una enfermedad pediátrica fulminante caracterizada por conjuntivitis inicial seguida unos días después de una ñebre de comienzo agudo, vómitos y dolor abdominal. En los pacientes que no reciben tratamiento aparecen rápidamente petequias, púrpura y un cuadro de *shock* que termina con la muerte. No se conocen adecuadamente la patogenia de la fiebre purpúrica brasileña ni las características específicas de virulencia del patógeno.

t: .. •-:- .-.•... •:-;.:; :;•- • ••-' f:d.lí¡p-¡~ vi Jtp.liííi.

Chancroide

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual que se diagnostica con mayor frecuencia en el hombre, supuestamente debido a que las mujeres pueden presentar una enfermedad asintomática o latente. Se forma una pápula dolorosa a la palpación con una base eritematosa en la región perianal o genital entre 5 y 7 días después de la exposición. La lesión se ulcera y torna dolorosa en un plazo de 2 días, y con frecuencia aparece una linfadenopatia inguinal. Para diagnosticar chancroide se deben excluir otras causas de úlceras genitales, como la sífilis y el herpes simple.

Otras infecciones

Otras especies de *Haemophilus* pueden producir infecciones oportunistas, como otitis media, conjuntivitis, sinusitis, meningitis y abscesos dentales. Algunas especies capaces de adherirse a las superficies dentales, como fí. *aphrophilus,* pueden diseminarse desde la cavidad bucal hasta el torrente circulatorio y posteriormente adherirse a una válvula cardíaca o artificial previamente dañada, lo que da lugar a una endocarditis subaguda. El diagnóstico de la endocarditis subaguda causada por este microorganismo resulta especialmente complejo mediante pruebas analíticas, ya que su crecimiento en medios enriquecidos en sangre es muy lento.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Recogida y transporte de muestras

El diagnóstico de la meningitis por *Haemophilus* exige la obtención de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. Puesto que el LCR de los pacientes con meningitis no tratada presenta alrededor de 10^7 bacterias/ml, generalmente un volumen de líquido de 1 o 2 mi es suficiente para el examen microscópico, cultivo y pruebas de detección de antígenos. Los estudios microbiológicos y los cultivos disponen de una sensibilidad menor cuando el paciente se ha expuesto a antibióticos con anterioridad a la obtención del LCR. Se deben realizar hemocultivos para el diagnóstico de epiglotitis, celulitis, artritis o neumonía. Estos cultivos tienen una utilidad menor en el diagnóstico de las infecciones localizadas del tracto respiratorio superior (p. ej., sinusitis, otitis). Es preciso cultivar el material obtenido por aspiración directa para elaborar el diagnóstico microbiológico de ambas entidades. No se deben recoger muestras de la faringe posterior en los sujetos con sospecha de epiglotitis, puesto que podría estimular la tos y obstruir el tracto respiratorio. Las muestras para la detección de fí. *ducreyí* se deben recoger con una torunda húmeda desde la base o el margen de la úlcera. Pueden realizarse cultivos de pus obtenido por aspiración de un nodulo linfático ampliado, pero normalmente tienen peores resultados que los cultivos de la úlcera. Se debe comunicar al laboratorio la sospecha de infección por este patógeno, puesto que su recuperación exige técnicas especiales de cultivo.

Microscopía

Si el examen microscópico se realiza de manera cuidadosa, la detección del género *Haemophilus* en las muestras clínicas dispone de sensibilidad y especificidad. En una proporción superior al 80% de las muestras de LCR procedentes de pacientes con meningitis por *Haemophilus* que no han recibido tratamiento se detecta la presencia de bacilos gramnegativos de morfología comprendida entre cocobacilos y largos filamentos pleomorfos (véase figura 35-1). El examen microscópico de muestras teñidas mediante la tinción de Gram también es útil para el diagnóstico rápido de este microorganismo en la artritis y las infecciones del tracto respiratorio inferior.

Cultivo

Resulta relativamente sencillo aislar fí. *influenzae* de las muestras clínicas inoculadas en medio complementado con factores de crecimiento adecuados. El agar chocolate o agar de Levinthal se emplea en un gran número de laboratorios. Sin embargo, el factor V se destruye cuando el agar chocolate se calienta en exceso durante la preparación, lo que impide el crecimiento de las especies de *Haemophilus*

que precisan del mismo para su desarrollo (p. ej., *H. influenzae, H. aegyptius, H. parainfluenzae);* por consiguiente, se debe probar cada preparación de medio antes de utilizarlo. Las bacterias aparecen como colonias opacas y lisas de L a 2 mm después de 24 horas de incubación. También pueden crecer alrededor de colonias de *Staphylococcus aureus* en agar sangre no calentado **(satelitismo;** figura 35-3). Los estafilococos aportan los factores de crecimiento necesarios al lisar los eritrocitos presentes en el medio, liberar la hematina intracelular (factor X) y excretar NAD (factor V). Las colonias de *H. influenzae* de estos cultivos presentan un tamaño notablemente menor que en el agar chocolate, ya que no se han inactivado los inhibidores del factor V.

Por lo general, el crecimiento de *Haemophilus* en hemocultivos suele retrasarse, puesto que la mayoría de los caldos comercializados para hemocultivo no incluyen concentraciones óptimas de los factores X y V. Además, los factores de crecimiento solamente se liberan cuando las células sanguíneas se lisan, pero los inhibidores del factor V presentes en el medio pueden retrasar la recuperación de las bacterias. Las cepas de *H. influenzae* suelen crecer mejor en los hemocultivos que se cultivan en condiciones anaerobias, dado que en estas condiciones su desarrollo no precisa de factor X.

H. aegyptius y *H. ducreyi* son especies exigentes que requieren unas condiciones de crecimiento especiales. El primero crece mejor en agar chocolate complementado con el 1% de *IsoVitaleX (BBL Microbiology Systems;* Cockeysville, Md, EE.UU.); su crecimiento se observa tras su incubación en una atmósfera de dióxido de carbono durante 2 a 4 días. El cultivo de *H. ducreyi* es relativamente poco sensible (una proporción menor del 85% de los cultivos muestra microorganismos en condiciones óptimas), aunque se ha descrito que es mejor en agar GC complementado con un l%-2% de hemoglobina, un 5% de suero de ternera fetal, un 10% de enriquecimiento con *IsoVitaleX,* y vancomicina (3 ^g/ml). Los cultivos deben mantenerse a 33 °C en dióxido de carbono al 5% o 10% durante al menos 7 días. Puesto que los medios de cultivo y las condiciones de incubación no se emplean para otros cultivos bacterianos, la recuperación satisfactoria de H. *ducreyi* requiere que el microbiólogo investigue específicamente esta bacteria.

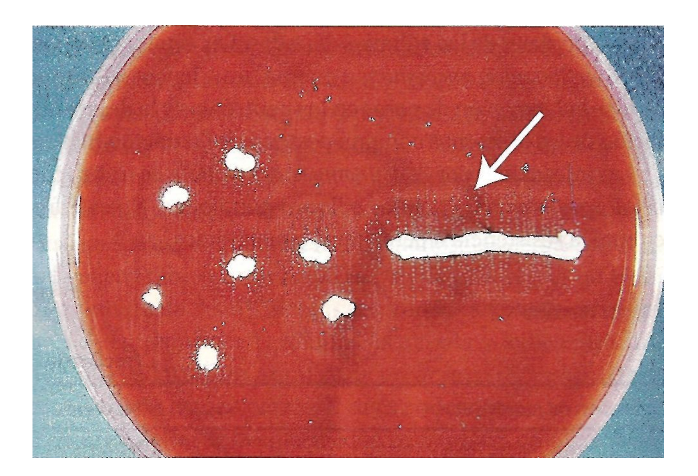


FIGURA 35-3. Satelitismo. *Staphylococcus aureus* excreta dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD o factor V) al medio de cultivo, de modo que aporta un factor de crecimiento necesario para el desarrollo de *H. influenzae* (pequeñas colonias que crecen alrededor de las colonias de *S. aureus).*

Detección de antígenos

La detección inmunológica del antígeno de *H. influenzae,* en especial del antígeno capsular PRP, es una forma rápida y sensible de diagnosticar la enfermedad por *H. influenzae* tipo b. Se puede detectar PRP mediante la prueba de aglutinación de partículas, la cual es capaz de detectar una cantidad inferior a 1 ng/ml de esta molécula en una muestra clínica. En esta prueba se mezclan partículas de látex recubiertas de anticuerpos con la muestra clínica; la aglutinación se produce cuando dicha muestra contiene PRP. El antígeno se puede detectar en el LCR y la orina (donde el antígeno se elimina intacto). No obstante, la utilidad de esta prueba es limitada, ya que únicamente permite detectar *H. influenzae* tipo b, que es infrecuente en EE.UU. Otros serotipos capsulares y cepas no encapsuladas no obtienen una reacción positiva.

Identificación

H. influenzae se identifica con facilidad por la demostración de la necesidad de los factores X y y y las características bioquímicas específicas que resume la tabla 3 5-2. El establecimiento de biogrupos, la caracterización electroforética de los antígenos proteicos y el análisis de secuencias de ácidos nucleicos específicas de la cepa permiten clasificar este microorganismo en subgrupos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los pacientes con infecciones sistémicas por *H. influenzae* precisan de un tratamiento antimicrobiano precoz, dado que la tasa de mortalidad de los sujetos con meningitis o epiglotitis no tratada se acerca al 100%. Las infecciones graves se tratan con cefalosporinas de amplio espectro. Las infecciones menos graves, como las sinusitis y las otitis, se pueden tratar con ampicilina (si son sensibles a este antibiótico, ya que alrededor del 30% de las cepas es resistente), una cefalosporina activa, acitromicina o una fluoroquinolona. La mayoría de las cepas de *H. ducreyi* es sensible a eritromicina, el fármaco recomendado como tratamiento.

El principal abordaje de prevención de la enfermedad por *H. influenzae* tipo b consiste en la vacunación activa con el antígeno PRP capsular purificado. Como se ha expuesto previamente, el uso de vacunas conjugadas ha tenido un gran éxito en la reducción de la incidencia de la enfermedad y la colonización por este patógeno. En la actualidad se recomienda que los niños reciban tres dosis de la vacuna frente a *H. influenzae*

TABLA 35-2. Características diferenciales de los miembros más frecuentes de la familia Pastereullaceae

Microorganismo	Catalasa	Necesidad de factor de crecimiento		Aumento de crecimiento con CO_2	Fermentación de:				
		X	V		Glucosa	Sacarosa	Lactosa	Mañosa	XHosa
Haemophilus									
H. influenzae	+	+	+	-	+	-	-	-	+
H. aegyptius	+	+	+	-	+	-	-	-	-
H. ducreyi	-	+	-	-	-	-	-	-	-
H. parainfluenzae	+/-	-	+	-	+	+	-	+	-
H. aphrophilus	-	-	-	+	+	+	+	+	-
Actinobacillus									
A. actinomycetemcomitans	+	-	-	+	+	-	-	+	+/-
Pasteurella									
P. muttocida	+	-	-	-	+	+	-	+	+/-
P. canis	+								

+, reacción positiva; -, reacción negativa; +/-, reacción variable.

tipo b antes de cumplir 6 meses, seguidas posteriormente de dosis de recuerdo.

La quimioprofilaxis antibiótica se emplea para eliminar el estado de portador de *H. influenzae* tipo b en niños que presentan un riesgo alto de padecer la enfermedad (p. ej., niños menores de 2 años en una familia o escuela infantil en la que se haya documentado una infección sistémica). En estos casos se ha utilizado la profilaxis con rifampicina.

Actinobacillus

El género *Actinobacillus* se compone de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos de pequeño tamaño que crecen lentamente (suelen precisar de 2 a 3 días de incubación). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* es el patógeno humano más importante, mientras que las especies restantes rara vez se encuentran (tabla 35-3). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pertenece al género *Haemophilus,* aunque tradicionalmente se ha incluido dentro del género *Actinobacillus.*

Los miembros del género *Actinobacillus* colonizan la bucofaringe del ser humano y los animales, y producen periodontitis, endocarditis, infección de las mordeduras e infecciones oportunistas. *A. actinomycetemcomitans* es una causa relativamente infrecuente de endocarditis bacteriana subaguda. Sin embargo, los pacientes afectados por esta entidad suelen presentar una valvulopatía previa e indicios de enfermedad oral. El microorganismo se propaga desde la bucofaringe a través del torrente circulatorio y se adhiere a la válvula cardíaca dañada. Una interesante característica de *Actinobacillus* que se puede observar *in vitro* es que las bacterias son pegajosas y se adhieren a las superficies de los frascos de hemocultivo y las placas de agar de la misma forma en que se adhieren a las superficies de las válvulas dañadas. Las cepas virulentas de *A. actinomycetemcomitans* generan una leucotoxina que induce la formación de poros en los neutróiilos y la desgranulación de los lisosomas con una posterior inflamación hística.

Las infecciones por *A. actinomycetemcomitans* se tratan con cefalosporinas, tetraciclinas o fluoroquinolonas. No es infrecuente la resistencia a penicilinas y macrólidos.

TABLA 35-3. Especies de *Actinobacillus* asociadas a las enfermedades en el ser humano

Especies	Enfermedades primarias	Frecuencia
A. actinomycetemcomitans	Periodontitis, endocarditis, infección de mordeduras	Frecuente
A. equuli	Infección de mordeduras	Rara
A. hominis	Infecciones oportunistas (bacteriemia, neumonía)	Rara
A. lignieresii	Infección de mordeduras	Rara
A. ureae	Infecciones oportunistas (bacteriemia, meningitis, neumonía)	Rara

TABLA 35-4. Especies de *Pasteurella* que se asocian a enfermedac es en el ser humano

Especie	Enfermedad primaria	Frecuencia
P. multocida	Infección de mordeduras, enfermedad pulmonar crónica, bacteriemia, meningitis	Frecuente
P. canis	Infección de mordeduras	Infrecuente
P. bettyae	Infecciones oportunistas (abscesos, infección de mordeduras, infecciones urogenitales, bacteriemia)	Rara
P. dagmatis	Infección de mordedura	Rara
P. stomatis	Infección de mordedura	Rara

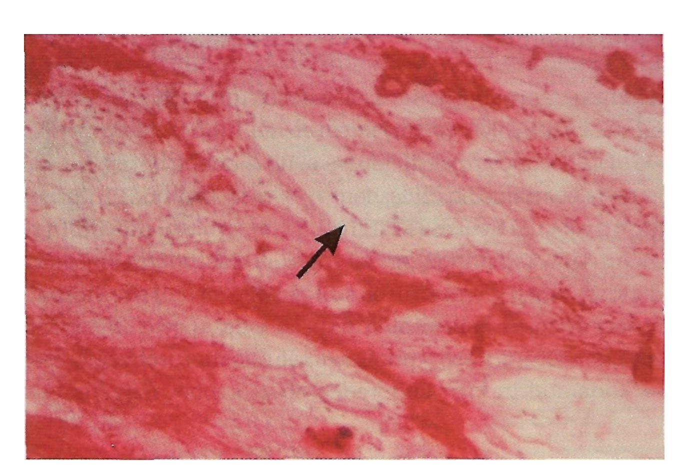


FIGURA 35-4. *Pasteurella multocida* en una muestra respiratoria de un paciente con neumonía.

PasteumM®

Pasteurella es un cocobacilo fermentador anaerobio facultativo de pequeño tamaño (figura 35-4) que se encuentra con frecuencia en la bucofaringe de los animales sanos. La mayor parte de las infecciones humanas se deben al contacto con animales (p. ej., mordeduras y arañazos de animales, comida compartida). *Pasteurella multocida* (la cepa más frecuente) y *Pasteurella canis* son patógenos humanos; las demás especies del género rara vez son responsables de infecciones en el ser humano (tabla 35-4). Se han descrito las siguientes tres formas de enfermedad: 1) celulitis localizada y linfadenitis tras una mordedura o un arañazo de un animal *(P. multocida* por contacto con gatos o perros; *P. canis* por contacto con perros); 2) exacerbación de la enfermedad respiratoria crónica en sujetos con una alteración de base de la función pulmonar (supuestamente debida a la colonización de la bucofaringe del paciente seguida de la aspiración de secreciones orales), y 3) infección sistémica en individuos inmunodeprimidos, especialmente en los que presentan una hepatopatía subyacente.

P. multocida crece adecuadamente en agar sangre y agar chocolate, pero tiene dificultades en agar MacConkey y otros medios selectivos para bacilos gramnegativos. Después de una noche de incubación en agar sangre se observan grandes colonias de aspecto mantequilloso con un característico olor rancio asociado la producción de indol. Se diferencian con facilidad de las colonias de otras bacterias pertenecientes a Pasteurellaceae, como se indica en la tabla 35-2. *P. multocida* es sensible a diversos antibióticos. La penicilina constituye el antimicrobiano de elección, mientras que las cefalosporinas, los macrólidos, las tetraciclinas y las fluoroquinolonas de espectro extendido se consideran alternativas aceptables. Las penicilinas semisintéticas (como oxacilina), las cefalosporinas de primera generación y los aminoglucósidos poseen una actividad escasa.

SO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 78 años que vivía en una residencia se despertó con una cefalea intensa y rigidez de nuca. El personal de la residencia lo trasladó al servicio de urgencias debido a que presentaba fiebre alta y signos de meningitis. La muestra de LCR tenía un aspecto turbio. El análisis reveló la presencia de 400 leucocitos por mm^3 *(95% de neutrófilos), una concentración de proteínas de 75 m/dl y una concentración de glucosa de 20 mg/dl. En la tinción de Gram del LCR se observaron bacilos gramnegativos de pequeño tamaño, y los cultivos del LCR y la sangre fueron positivos para* Haemophilus influenzae.

1. Analice la epidemiología de la meningitis por *H. influenzae* y compárela con la de la meningitis producida por *Streptococcus pneumonlae* y *Neisseria meningitidis.*
2. Compare la biología de la cepa de *H. influenzae* que podría haber causado la enfermedad de este paciente con la de las cepas que históricamente han producido la enfermedad pediátrica (con anterioridad a la vacunación).
3. ¿Qué otras enfermedades produce este microorganismo? ¿Qué otras especies de *Haemophilus* causan enfermedad y cuáles son estas entidades?
4. ¿Por qué se necesita agar chocolate para aislar los microorganismos de *Haemophilus* ?
5. ¿Qué enfermedades produce *Actinobacillus actinomycetemcomitans?*¿De dónde proviene este microorganismo?
6. ¿Qué enfermedades causa *Pasteurella multocida?* ¿Cuál es el origen de este microorganismo?

Bibliografía

Albritton WL: Infections due to *Haemophilus* species other thanH. *influenzae, Ann RevMicrobiol* 36:199-216, 1982.

Chen HI, Hulten K, Clarridge JE: Taxonomic subgroups of *Pasteurella multocida* correlate with clinical presentation, / *Clin Microbiol* 40:3438-3441, 2002.

Daum R et al: Epidemiology, pathogenesis, and prevention of *Haemophilus influenzae* disease, */Infecí Dis* 165(suppl):l-206, 1992.

Holst E et al: Characterization and distribution of *Pasteurella* species recovered from infected humans, / *Clin Microbiol* 30:2984-2987, 1992.

Kaplan AH et al: Infection due to *Actinobacillus actinomycetem-comitans:* 15 cases and review, *RevInfectDis* 11:46-63,1989.

Killian M: *Haemophilus.* In Murray P et al, editors: *Manual of clinicol microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society of Microbiology.

Mortensen J, Giger O, Rodgers G: In vitro activity of oral antimicrobial agents against clinical isolates of *Pasteurella multocida, Diagn Microbiol Infecí Dis* 30:99-102,1998.

Peltola H: Worldwide *Haemophilus ínfluenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 2 5 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates, *Clin Microbiol Rev* 13:302-317, 2000.

Talan D et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites, *NEngl] Med* 340:85-92,1999.

Trees D, Morse S: Chancroid and *Haemophilus ducreyi:* An update, *Clin Microbiol* Rev 8:35 7-375,1995.



CAPÍTULO 36

Bordetella

Bordetella es un cocobacilo gramnegativo muy pequeño (0,2 a 0,5 x 1 |im de diámetro), aerobios estrictos y no termentadores. En la actualidad se reconocen siete especies, siendo tres de ellas responsables de enfermedad en el ser humano (cuadro 36-1): *Bordetella pertussis* (cuadro 36-2), el agente responsable de la tos ferina, *Bordetella parapertussis*, causante de una forma más leve de tos ferina y *Bordetella bronchiseptica*, responsable de una enfermedad respiratoria en perros, cerdos, animales de laboratorio y, de forma ocasional, de síntomas parecidos a los de la tos ferina en el ser humano.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las especies de *Bordetella* se diferencian por sus características de crecimiento, reactividad bioquímica y propiedades antigénicas. A pesar de sus diferencias fenotípicas, los estudios genéticos han puesto de manifiesto que las tres especies patógenas para el ser humano y una cuarta especie, *Bordetella holmesii*, son especies idénticas o estrechamente relacionadas que se diferencian solamente a nivel de la expresión de los genes de virulencia. En este momento, sin embargo, las especies no se han sometido a una nueva clasificación y se deben seguir considerando como especies diferentes.

Los microorganismos de *Bordetella* presentan unas necesidades nutricionales sencillas, aunque algunas especies son muy sensibles a sustancias y metabolitos tóxicos presentes en los medios de laboratorio empleados habitualmente. El medio de cultivo de estas especies (en especial, *B. pertussis)* ha de ser complementado con carbón, almidón, sangre o albúmina, las cuales absorben las moléculas tóxicas. Los microorganismos son inmóviles y oxidan aminoácidos, pero no fermentan hidratos de carbono.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La infección por B. *pertussis* y el desarrollo de la tos ferina necesita la exposición al microorganismo, la adherencia bacteriana a las células epiteliales ciliadas del aparato respiratorio, el crecimiento de las bacterias, y la producción de un daño tisular localizado y de una toxicidad sistémica. La adherencia de los microorganismos a las células del epitelio ciliar está mediada por adhesiones proteicas (tabla 36-1). La proteína **pertactina** (también conocida como **protema P69** debido a que la forma activa es una molécula de 69 kDa de peso molecular) y **hemaglutinina filamentosa** contienen una secuencia Arg-Gly-Asp (motivo RGD) que facilita la unión a integrinas glucoproteicas sulfatados de las membranas de las células respiratorias ciliadas. Esta adhesina se une también al CR3, un receptor de glucoproteína de la superficie de los macrófagos. Esta interacción desencadena la captación fagocítica de las bacterias sin iniciar un estallido oxidativo, el cual reviste importancia para la supervivencia y replicación intracelulares de las bacterias. Asimismo, protege a B. *pertussis* frente a la acción de los anticuerpos humorales. Se han descrito unas proteínas semejantes en *B. parapertussis* y B. *bronchiseptica.* La **toxina *pertussis*** es una clásica toxina A-B que consiste en una subunidad tóxica (SI) y cinco subunidades de unión (S2 a S5; están presentes dos subunidades S4 en cada molécula de toxina). La subunidad S2 se une a lactosilceramida, un glucolípido que está presente en las células ciliadas respiratorias. La subunidad S3 se une a los receptores en las células fagocíticas, lo que da lugar a un aumento de CR3 en la superficie celular, que facilita la unión mediada por la pertactina, la hemaglutinina filamentosa y la posterior fagocitosis bacteriana. Se ha identificado otra adhesina, conocida como **fimbria,** en B. *pertussis,* que parece intervenir en la unión a células de mamífero en los cultivos. Se desconoce la función de las fimbrias en el proceso de unión a las células ciliadas *in vivo;* no obstante, las fimbrias y las restantes adhesinas de B. *pertussis* estimulan la inmunidad humoral *in vivo* y se han incorporado a las vacunas acelulares.

B. *pertussis* produce varias toxinas que intervienen en las manifestaciones localizadas y sistémicas de la enfermedad. La porción SI de la **toxina *pertussis*** tiene actividad de ribo-

CUADRO 36-1. Especies destacadas de *Bordetella*

Microorganismo	Origen histórico
Bordetella	Recibe su nombre de Jules Bordet, quien aisló por primera vez el microorganismo responsable de la tos ferina
B. pertussis	*per,* muy o intenso; *tussis,* tos (tos intensa)
B. parapertussis	*para,* que remeda (que remeda pertussis)
B. bronchiseptica	*bronchus,* la tráquea; *septicus,* séptico (bronquio infectado)

CUADRO 36-2. Resumen de las infecciones por *Bordetella pertussis*

Fisiología y estructura:
Cocobacilos gramnegativos muy pequeños
No termentadores pero pueden oxidar aminoácidos como fuente de energía
Aerobios estrictos
Su desarrollo *in vitro* requiere un prolongado período de incubación en medios complementados con charcoal, almidón, sangre o albúmina

Virulencia:
Véase tabla 36-2

Epidemiología:
Reservorios humanos
Distribución universal
Los niños menores de 1 año son los que tienen mayor riesgo de infección, pero la prevalencia de la enfermedad está aumentando en niños mayores y en adultos
Las personas no vacunadas tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad
La enfermedad se propaga de una persona a otra por partículas aerosolizadas infectadas

Enfermedades:
Véase cuadro 36-3
La tos ferina se caracteriza por tres fases: catarral, paroxística y de convalecencia
La enfermedad más grave ocurre en los individuos no vacunados

Diagnóstico:
La microscopía no es sensible ni específica
El cultivo es específico pero no es sensible
Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, aunque no es fácil disponer de ellas, son las pruebas más sensibles y específicas
La detección de IgG y de IgA se puede emplear como prueba de confirmación

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento con un macrólido (p. ej., eritromicina, acitromicina) es eficaz en la erradicación de los microorganismos y en la reducción de la duración de la fase infecciosa
La eritromicina se usa en la profilaxis. No se conoce su eficacia
Las vacunas acelulares que contienen toxina *pertussis* inactivada y uno o más componentes bacterianos disponen de una gran eficacia; se administran en cinco dosis (a las edades de 2, 4, 6, y 15 a 18 meses, y entre los 4 y 6 años de vida)

silasa de difosfato de adenosina (ADP) para las proteínas G de la superficie de la membrana (proteínas reguladoras de unión a núcleotidos de guanina). Estas proteínas regulan la actividad adenil ciclasa. La toxina pertussis inactiva G_{ta}, la proteína inhibidora que controla la actividad de la adenil ciclasa. La expresión incontrolada de la enzima conlleva un incremento de las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), y un ulterior aumento de las secreciones respiratorias y la producción de mucosidad característica de la fase paroxística de la tos ferina.

La **adenil ciclasa/hemolisina** es una toxina con dos funciones, que se activa en la célula diana de mamífero por la calmodulina intracelular y cataliza la conversión del trifosfato de adenosina endógeno (ATP) a AMPc en las células eucariotas (al igual que hace la toxina *pertussis).* La toxina adenil ciclasa inhibe también la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción mediada por los leucocitos. Esta toxina puede ser importante para la protección inicial de las bacterias durante las etapas iniciales de la enfermedad.

La **toxina dermonecrótica** es una toxina termolábil que a dosis bajas causa vasoconstricción de los vasos periféricos en los ratones; esto se acompaña de una isquemia local, la migración de los leucocitos hasta los espacios extravasculares y la aparición de hemorragia. A dosis elevadas, esta toxina provoca reacciones mortales en los ratones. Es probable que la toxina sea responsable de la destrucción tisular localizada en la infecciones del ser humano, aunque son necesarios otros estudios para confirmar este dato.

La **citotoxina traqueal** es un monómero de peptidoglucano de la pared celular de bajo peso molecular que tiene una afinidad específica por las células epiteliales ciliadas. A bajas concentraciones causa ciliostasis (inhibición de los movimientos de los cilios), y a las concentraciones más elevadas que se producen en fases más tardías de la infección produce la extrusión de las células ciliadas. La citotoxina traqueal interfiere de forma específica en la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), por lo que impide la regeneración de las células dañadas. Este proceso altera los mecanismos normales del aclaramiento y limpieza del árbol respiratorio y da lugar a la tos característica que se asocia a la tos ferina. La toxina también estimula la liberación de interleucina-1 (IL-1), la cual produce fiebre.

B. pertussis produce dos **lipopolisacáridos** distintos, uno de los cuales posee lípido A y el otro presenta lípido X. Ambas moléculas de lipopolisacárido pueden activar la vía alternativa del complemento y estimular la liberación de citocinas. Su papel en el proceso de la enfermedad es desconocido.

EPIDEMIOLOGÍA

B. pertussis produce enfermedad en el ser humano y no se conoce ningún otro reservorio animal o ambiental. Aunque la incidencia de tos ferina, y su morbimortalidad asociada se redujeron de forma considerable tras la introducción de la

TABLA 36-1. Factores de virulencia asociados a *Bordetella pertussis*

Factor de virulencia	Efecto biológico
Adhesinas	
Hemaglutinina filamentosa	Se une a los glucolipidos sulfatados de las membranas de las células ciliadas; se une a CR3 en la superficie de los leucocitos polimorfonucleares e inicia la fagocitosis
Pertactina (proteína P69)	Igual que con la hemaglutinina filamentosa
Toxina *pertussis*	La subunidad S2 se une a los glucolípidos en la superficie de las células respiratorias ciliadas; la subunidad S3 se une al gangliósido en la superficie de las células fagocíticas
Fimbrias	Se une a las células de los mamíferos. No se conoce su papel en la enfermedad aunque estimulan la inmunidad humoral
Toxinas	
Toxina *pertussis*	La subunidad SI inactiva G_{Ia}, la proteína de superficie que controla la actividad de la adenil ciclasa; su expresión incontrolada origina un incremento de las concentraciones de AMPc; la toxina inhibe la muerte por fagocitosis y la migración de los monocitos
Adenil ciclasa/hemollsina	Aumenta el valor intracelular de adenil ciclasa e inhibe la muerte por fagocitosis y la migración de los monocitos
Toxina dermonecrótica	Produce lesiones cutáneas que dependen de la dosis o reacciones fatales en modelos experimentales animales. Su papel en la enfermedad es desconocido
Citotoxina traqueal	Un fragmento de peptidoglucano que mata a las células respiratorias ciliadas y estimula la liberación de interleucina-1 (fiebre)
Lipopolisacárido	Dos moléculas distintas de lipopolisacáridos con un lípido A o un lípido X; activa la vía alternativa del complemento y estimula la liberación de atocinas. Su papel en la enfermedad es desconocido

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico.

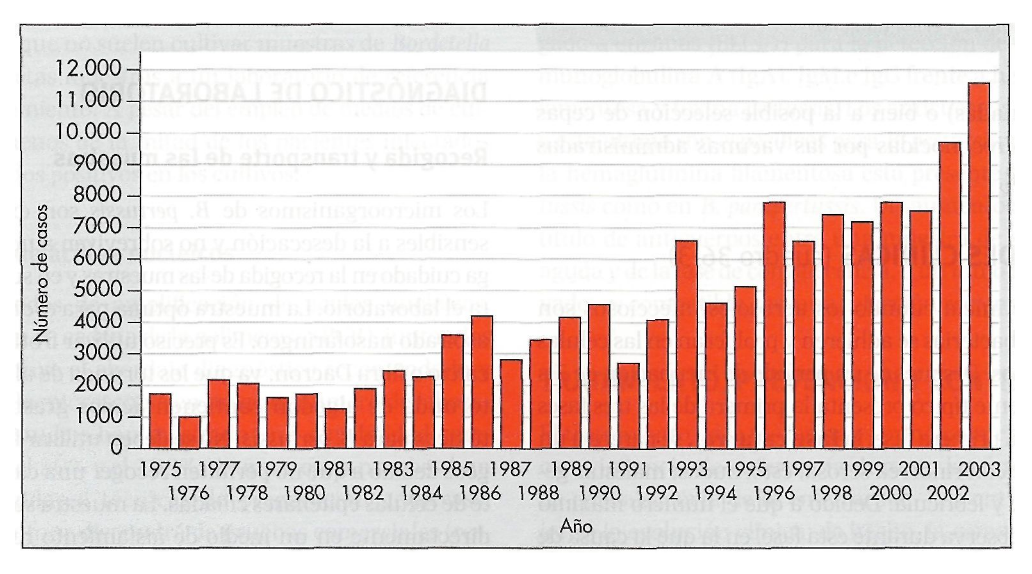


FIGURA 36-1. Incidencia de tos ferina en EE.UU. entre 1975 y 2003.

vacuna en 1949, la enfermedad sigue siendo endémica en todo el mundo y afecta a más de 60 millones de personas cada año. En EE.UU. se comunicaron casi 12.000 nuevos casos en el año 2003 (figura 36-1), pero estas cifras subestiman con toda seguridad la verdadera incidencia de la enfermedad. Históricamente, la tos ferina se ha considerado una enfermedad pediátrica, y es un hecho que la mayoría de las infecciones se registran en niños menores de 1 año (figura 36-2). Sin embargo, en los últimos años, ha habido un aumento importante de la enfermedad en los niños mayores y en los adultos. Esto se ha atribuido a la disminución de la inmunidad que ocurre con el paso del tiempo (incluso en las

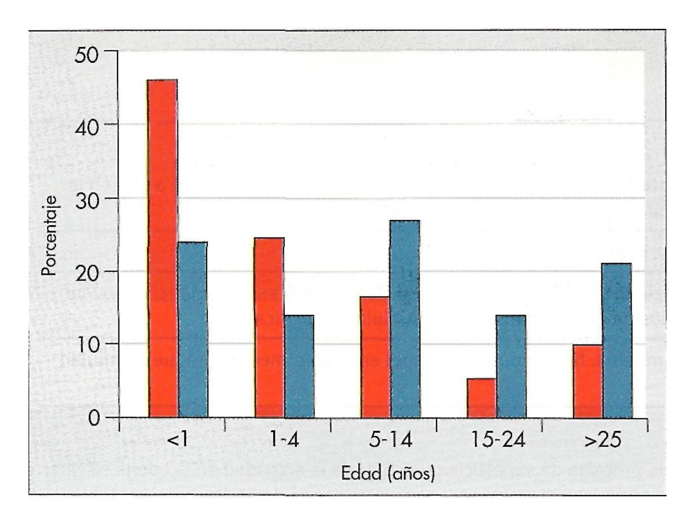
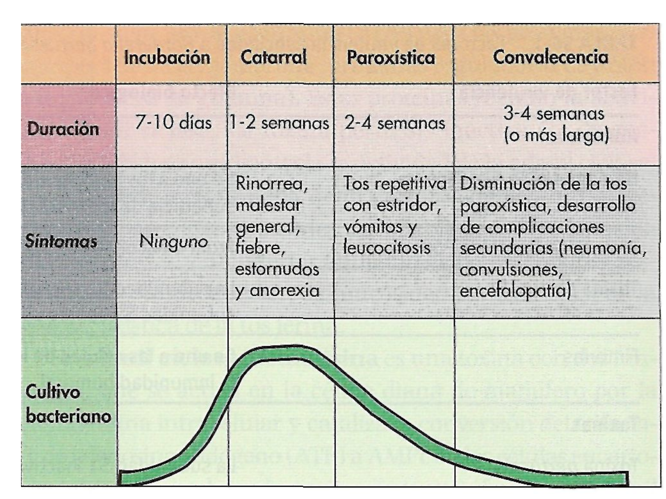


FIGURA 36-2. Distribución por edades de las infecciones por B. *pertussis* descritas en 1988 *(barras rojas)* y 2002 *(barras azules).*



	Incubación	Catarral	Paroxística	Convalecencia
Duración	7-10 días	1-2 semanas	2-4 semanas	3-4 semanas (o más larga)
Síntomas	Ninguno	Rinorrea, malestar general, fiebre, estornudos y anorexia	Tos repetitiva con estridor, vómitos y leucocitosis	Disminución de la tos paroxística, desarrollo de complicaciones secundarias (neumonía, convulsiones, encefalopatía)
Cultivo bacteriano				

FIGURA 36-3. Presentación clínica de la enfermedad por *Bordetella pertussis.*

CUADRO 36-3. Especies de *Bordetella:* resúmenes clínicos

Bordetellapertussis:'tras un período de incubación de 7 a 10 días, la enfermedad se caracteriza por un estadio catarral (semejante al catarro común) que evoluciona a una fase paroxísmica (tos repetitiva seguida de estridor inspiratorio) y, posteriormente, a una etapa de convalecencia (disminución de los paroxismos y las complicaciones secundarias)

Bordetella parapertussis: causa una variante más leve de tos ferina

Bordetella bronchiseptica: origina fundamentalmente una enfermedad respiratoria en animales, aunque puede producir bronconeumonía en el ser humano

personas vacunadas) o bien a la posible selección de cepas bacterianas no reconocidas por las vacunas administradas en la actualidad.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 36-3)

La infección se inicia cuando los aerosoles infecciosos son inhalados y las bacterias se adhieren y proliferan en las células epiteliales ciliadas. Después de un periodo de incubación de 7 a 10 días, el paciente típico presenta la primera de las tres fases (figura 3 6-3). La primera fase, la **fase catarral,** se parece a un catarro común, con rinorrea serosa, estornudos, malestar general, anórexia, y febrícula. Debido a que el número máximo de bacterias se observa durante esta fase, en la que la causa de la enfermedad aún no se conoce, es en la fase catarral cuando los afectados suponen un riesgo más elevado para sus contactos. Después de 1 o 2 semanas, comienza la **fase paroxística.** Durante este período, las células epiteliales ciliadas son expulsadas del árbol respiratorio y se altera la eliminación de mucosidad. Esta fase se caracteriza por los típicos paroxismos de la tos ferina (una serie de toses repetidas seguidas de un estridor inspiratorio). Es frecuente la producción de mucosidad en el aparato respiratorio, la cual es parcialmente responsable de la obstrucción de flujo aéreo. Los paroxismos acaban generalmente con vómitos y un estado de agotamiento. Durante esta fase existe también una marcada linfocitosis. Los pacientes afectados pueden sufrir hasta 40 o 50 paroxismos al día durante el acmé de la enfermedad. Después de 2 a 4 semanas, la enfermedad entra en la **fase** de **convalecencia;** en este momento, los paroxismos disminuyen en número y gravedad, pero pueden aparecer complicaciones secundarias. Esta presentación clásica de la tos ferina puede no observarse en los pacientes con inmunidad parcial. Estos pacientes pueden tener antecedentes de tos crónica persistente con o sin vómitos.

Recogida y transporte de tas muestras

Los microorganismos de B. *pertussis* son extremadamente sensibles a la desecación y no sobreviven a no ser que se tenga cuidado en la recogida de las muestras y en su transporte hasta el laboratorio. La muestra óptima para el diagnóstico es un aspirado nasofaríngeo. Es preciso utilizar frotis en alginato de calcio o fibra Dacron, ya que los torunda de alginato calcico y torunda de algodón contienen ácidos grasos que resultan tóxicos para B. *pertussis.* No se deben utilizar frotis bucofaríngeos debido a que no permiten recoger una cantidad suficiente de células epiteliares ciliadas. La muestra se puede inocular directamente en un medio de aislamiento recién preparado (p. ej., carbón-agar sangre de caballo, medio de Bordet-Gengou) en la cabecera del paciente o bien introducirse en un medio de transporte adecuado (p. ej., medio de transporte de Regan-Lowe). Las muestras no se pueden transportar hasta el laboratorio en los medios de transporte habituales, porque los microorganismos no sobrevivirían. Los medios de cultivo inoculados se deben conservar en un ambiente húmedo porque la desecación destruye a los microorganismos. Una proporción de la muestra se puede usar también para el examen microscópico.

Microscopía

Se puede usar una técnica con anticuerpos fluorescentes directos para examinar las muestras. En este método, la muestra aspirada se extiende en un portaobjetos, se deja secar al aire y se fija con calor, para posteriormente teñirse con anticuerpos marcados con fluoresceína y dirigidos contra B. *pertussis.* Los anticuerpos frente a B. *parapertussis* se pueden usar también para detectar las formas leves de tos ferina producidas por este microorganismo. Los resultados de la prueba con anticuerpos fluorescentes directos son positivos en algo más de la mitad de los pacientes con tos ferina, pero puede haber falsos positivos como consecuencia de la reactividad cruzada con otras bacterias.

TABLA 36-2. Características diferenciales de las especies de *Bordetella*

Características	***B. pertussis***	***B. parapertussis***	***B. hronchiseptka***
Oxidasa	+	-	+
Ureasa	-	+	+
Movilidad	-		+
Crecimiento en:			
Agar sangre de carnero	-	+	+
Agar MacConkey		+/~	+

Modificado de Murray P et al: *Manual of clinlcal mlcrobiology,* 8 ed, Washington, 2003, *American Society forMicrobiology.*

Cultivo

La sensibilidad de los cultivos se ve afectada por factores del paciente (como la fase de la enfermedad, el uso de antibióticos), la calidad de la muestra, las condiciones de transporte, y los métodos de cultivo. El medio de Bordet-Gengou ha dejado de utilizarse a favor del medio con carbón de Regan-Lowe complementado con glicerol, peptonas y sangre de caballo. El medio se debe incubar en aire a 35 °C y en una cámara humidificada. Es necesaria una incubación prolongada (p. ej., 7 días) debido a que las colonias pequeñas sólo se pueden ver después de 3 o más días de incubación. Debido a que la calidad de los medios afecta en gran medida al éxito del cultivo, los laboratorios que no suelen cultivar muestras de *Bordetella* deben remitir estas muestras a un laboratorio de referencia para su procesamiento. A pesar del empleo de medios de cultivo óptimos, menos de la mitad de los pacientes infectados obtiene resultados positivos en los cultivos.

Amplificación de ácidos nucleicos

El uso de métodos de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), junto a los cultivos, constituye el abordaje diagnóstico recomendado y ha sustituido a la microscopía en un gran número de laboratorios. Varios estudios han mostrado una sensibilidad comprendida entre el 80% y el 100%. Aunque estas pruebas han estado restringidas a técnicas de preparación «caseras», parece que pronto se dispondrá de pruebas comerciales (restringidas a *Bordetella* o bien para un panel de patógenos respiratorios).

Identificación

Los microorganismos de B. *pertussis* se identifican por la morfología característica de sus colonias en los medios selectivos y por su reactividad con un antisuero específico (bien en una reacción de aglutinación o con los reactivos que se usan en la prueba con anticuerpos fluorescentes directos). Las reacciones que se resumen en la tabla 3 6-2 se pueden usar para diferenciar B. *pertussis* de B. *parapertussis.*

Serología

Es difícil interpretar los resultados de las pruebas serológicas debido a que la microscopía y las técnicas de cultivo constituyen unas referencias relativamente poco sensibles para poder evaluar estos resultados. Por otra parte, la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha autorizado ninguna prueba hasta el momento. Se han desarrollado pruebas de inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA) para la detección de anticuerpos inmunoglobulina A (IgA), IgM,e IgG frente a hemaglutinina filamentosa y toxina *pertussis.* Los anticuerpos dirigidos frente a esta última son específicos para B. *pertussis;* por el contrario, la hemaglutinina filamentosa está presente tanto en B. *pertussis* como en B. *parapertussis.* LIn aumento significativo del título de anticuerpos entre una muestra de suero de la fase aguda y de la fase de convalecencia, o un título inicialmente elevado, es compatible con una infección reciente.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento de la tos ferina es principalmente sintomático, con vigilancia de enfermería durante las fases paroxística y de convalecencia de la enfermedad. Los antibióticos no mejoran la evolución clínica; de hecho, la convalecencia depende de la rapidez y del grado de regeneración de las células epiteliales ciliadas. Los macrólidos (como eritromicina, acitromicina, claritromicina) son eficaces para erradicar a los microorganismos y pueden reducir la duración de la fase de infectividad; sin embargo, este efecto tiene un valor limitado porque la enfermedad generalmente no se reconoce durante el período de máxima contagiosidad. Se han descrito algunas cepas resistentes a eritromicina, aunque su frecuencia no es elevada. Los pacientes con intolerancia a macrólidos pueden recibir trimetoprim-sulfametoxazol o fluoroquinolonas.

Las vacunas inactivadas de células totales frente a B. *pertussis* se han asociado a niveles inaceptables de complicaciones y han sustituido a las vacunas acelulares en EE.UU. Desde 1996 se ha autorizado la utilización de algunas vacunas acelulares, todas las cuales contienen toxina *pertussis* inactivada y uno o más componentes bacterianos (p. ej., hemaglutinina filamentosa, pertactina, fimbrias). Actualmente se recomienda administrar la vacuna acelular frente a B. *pertussis* en combinación con vacunas frente a la difteria y el tétanos (DTaP) a niños a las edades de 2, 4, 6 y 15 a 18 meses, y la quinta dosis entre los 4 y los 6 años. Aunque este programa de vacunación confiere un elevado grado de protección, las modificaciones antigénicas detectadas en la toxina de pertussis y pertactina pueden poner en peligro la eficacia de estas vacunas.

Debido a que la tos ferina es muy contagiosa en una población vulnerable, y a que la infecciones asintomáticas de los miembros de la familia de un paciente sintomático pueden mantener la enfermedad en una comunidad, se ha utilizado la profilaxis con eritromicina en casos seleccionados.

Otras especies de *Bordetella*

B. parapertussis origina entre el 10% y el 20% de los casos leves de tos ferina que ocurren anualmente en EE.UU. B. *bronchiseptica* produce una enfermedad respiratoria principalmente en los animales, pero se ha asociado a la colonización del aparato respiratorio humano y la enfermedad pulmonar. Ambos microorganismos se pueden aislar fácilmente en los medios de laboratorio convencionales, y al contrario de B. *pertussis,* presentan propiedades metabólicas fácilmente reconocibles.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una niña de 5 años fue trasladada a un centro de salud por presentar un cuadro de tos grave e intratable. Durante los 10 días previos había tenido un catarro que había empeorado. La tos comenzó el día anterior y de forma tan espectacular que con frecuencia era seguida de vómitos. La niña se encontraba agotada por los accesos de tos. El hemograma mostraba una marcada leucocitosis con predominio de linfocitos. El médico que la examinó sospechó que la niña tenía tos ferina.

1. ¿Qué pruebas de laboratorio se pueden llevar a cabo para confirmar el diagnóstico clínico del médico? ¿Qué muestras se deben recoger y cómo se deben enviar al laboratorio?
2. *¿Qué factores de virulencia produce 8. pertuss/'s y cuáles* son sus efectos biológicos? ¿Cuál es ía evolución natural y el pronóstico de la enfermedad? ¿Cómo se puede prevenir?

Bibliografía

Carbonetti N et al: Pertussis toxin plays an early role in respiratory tract colonization by *Bordetellct pertussis, Infecí Immun* 71:6358-6366,2003.

Cassiday P et al: Polymorphism in *Bordetella pertussis* pertactin and pertussis toxin virulence factors in the United States, 1935-1999,JIn/ect Dis 182:1402-1408, 2000.

Centers for Disease Control and Prevention: Pertussis: United States, *MMWR* 47:1-92,1999.

Cherry J, Robbins J: Pertussis in adults: Epidemiology, signs, symptoms, and implications for vaccination, Clin *Infect Dis* 28(suppl2),1999.

Edwards K, Decker M: Acellular pertussis vaccines for infants, N *EnglJMed* 334:391-392,1996 (editorial).

Guris D et al: Changing epidemiology of pertussis in the United States: Increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996, *Clin Infect Dis* 28:1230-1237,1999.

He Q et al: Whooping cough caused by *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in an immunized population, *JAMA* 280:635-637,1998.

Kerr J, Matthews R: *Bordetella pertussis* infection: Pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity, *Eur] Clin Microbiol Infect Dis* 19:77-88, 2000.

Kirimanjeswara G, Mann P, Harvill E: Role of antibodies in immunity to *Bordetella* infections, *Infect Immun* 71:1719-1724,2003.

Loeffefholz M et al: Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis, J* Clin Microbiol 37:2872-2876,1999.

Preziosi M, Halloran M: Effects of pertussis vaccination on disease: Vaccine efficacy in reducing clinical severity, Clin *InfectDis* 37:772-779, 2003.

Tilley P et al: Detection of *Bordetella pertussis* in a clinical laboratory by culture, polymerase chain reaction, and direct fluorescent antibody staining: accuracy and cost. *Diagn Microbial Infect Dis* 37:17-23, 2000.

Woolfrey BF, Moody JA: Human infections associated with *Bordetella bronchiseptica, Clin Microbiol Rev* 4:243-255,1991.

Wright S et al: Pertussis infection in adults with persistent cough, *JAMA* 273:1044-1046, 1996.



Francísella y *Brucella* son patógenos zoonóticos relevantes que pueden producir enfermedad en el ser humano. La posible utilización de estos microorganismos como agentes biológicos en una acción terrorista ha hecho que adquieran una posición prominente. Aunque comparten algunas características (p. ej., cocobacilos, tamaño muy pequeño, bacterias exigentes desde el punto de vista nutricional y de crecimiento lento, asociación a enfermedad en el ser humano), ambos géneros carecen de relación taxonómica alguna. Las a-proteobacterias ocupan una rama y las y-proteobacterias aparecen en otra rama diferente en el árbol fllogenético del dominio *Bacteria. Brucella* pertenece a las a-proteobacterias (junto a microorganismos como *Rickettsia, Ehñichia, Bartonella* y otros géneros), mientras que *Francisella* se incluye en el grupo de las Y-proteobacterias (que cuenta con un gran número de géneros, como *Legionella, Pasteurella* y *Pseudomonas).*

Brucella

Los estudios moleculares del género *Brucella* han revelado la existencia una estrecha relación entre las cepas aisladas, las cuales pertenecerían a un único género; sin embargo, el género se ha dividido tradicionalmente en varias especies. En la actualidad se acepta la clasificación de *Brucella* en seis especies, cuatro de las cuales producen enfermedad en el ser humano: *Brucella abortus, Brucella melitensis, Brucella suis* y *Brucella canis* (cuadro 37-1). Las enfermedades causadas por los miembros de este género han recibido nombres inspirados en el microbiólogo que aisló y describió inicialmente el microorganismo (p. ej., Sir David Bruce **[brucelosis],** Bernhard Bang **[enfermedad de Bang]),** la presentación clínica **(fiebre ondulante),** o la localización geográfica de los brotes conocidos (p. ej., fiebre de Malta, fiebre mediterránea remitente, fiebre de Gibraltar, fiebre de Constantinopla, fiebre de Creta). No obstante, el nombre que se emplea más a menudo, y que se adoptará en este texto, es el de **brucelosis.**

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA (cuadro 37-2)

Las brúcelas son cocobacilos gramnegativos de pequeño tamaño (0,5 x 0,6 a 1,5 urn) no encapsulados e inmóviles. El microorganismo crece lentamente en cultivo (requiere una semana o más) y necesita medios de cultivo complejos; es aerobio estricto y el crecimiento de algunas cepas exige la adición de dióxido de carbono; no fermenta hidratos de carbono.

Las colonias adoptan morfologías lisas (traslúcidas, homogéneas) y rugosas (opacas, granulares o pegajosas) determinadas por el antígeno O del lipopolisacárido (LPS) de la pared celular. El antisuero frente a una forma (p. ej., lisa) no produce una reacción cruzada con la otra (p. ej., rugosa). Las especies de *Brucella* pueden caracterizarse en mayor medida por la proporción relativa de epítopos antigénicos, conocidos como antígenos A y M, que residen en la cadena polisacarídica O del LPS liso.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Brucella no produce ninguna exotoxina detectable y su endotoxina es menos tóxica que las de otros bacilos gramnegativos. La conversión de las cepas lisas a la morfología rugosa se asocia a una notable reducción de la virulencia, de modo que la cadena 0 del LPS liso constituye un importante marcador de virulencia. Asimismo, *Brucella* es un parásito intracelular del sistema reticuloendotelial. Tras la exposición inicial, los macrófagos y los monocitos fagocitan los microorganismos. Los genes esenciales de virulencia del operon virB se inducen en el ambiente acídico del fagolisosoma y regulan la replicación intracelular del patógeno. Las bacterias fagocitadas se trasportan hasta el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos y los riñones. Las bacterias secretan proteínas que inducen la formación de granulomas en dichos órganos, así como alteraciones destructivas en estos y otros tejidos en los pacientes con enfermedad avanzada.

CUADRO 37-1. Microorganí

Derivación histórica del microorganismo	
Brucella	Recibe su nombre de Sir David Bruce, investigador que reconoció por primera vez el microorganismo como causa de la «fiebre ondulante»
B. abortus	*abortus,* aborto (este microorganismo es responsable de los abortos en los animales infectados)
. melitensis	*melitensis,* relativo a la isla de Malta (Melita), donde Bruce reconoció la primera epidemia
B. suis	*suis,* porcino (un patógeno del cerdo)
B. canis	*canis,* canino (un patógeno del perro)
Francisella	Recibe su nombre del microbiólogo estadounidense Edward Francis, quien describió por primera vez la tularemia
F. tularensis spp. *tularensis* (type A)	*tularensis,* relativo al condado de Tulare, California, donde se describió por primera vez la enfermedad
F. tularensis spp. *holarctica* (type í)	*holos,* todo; *arctos,* regiones septentrionales (referido a su distribución en el ártico o regiones septentrionales)
F. tularensis spp. *mediaasiatica*	*media,* media; *asiática,* asiática (relativo a la región central de Asia)
F. tularensis spp. *novicida*	*novus,* nuevo; *cida,* cortar (un «nuevo asesino»)
F. philomiragia	*philos,* amante; *miragia,* espejismo («amante de los espejismos», referido a su presencia en el agua)

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *Brucella* tienen una distribución universal y la enfermedad endémica es más frecuente en Latinoamérica, África, la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia occidental. Cada año se describen más de 500.000 casos. Por el contrario, la incidencia de la enfermedad en EE.UU. es mucho más baja (en el año 2004 se comunicaron 104 infecciones). El número mayor de casos en EE.UU. se registra en los estados de California y Texas, y la mayoría de las infecciones se dan en personas residentes en Méjico o turistas que han visitado ese país. El personal de laboratorio también presenta un riesgo importante de infección por contacto directo o inhalación del microorganismo. La enfermedad en la población animal de EE.UU. se ha eliminado de forma eficaz mediante la destrucción de los ejemplares infectados y la vacunación de los animales sanos; por consiguiente, el número de infecciones contraídas por veterinarios, trabajadores de matadero y ganaderos es notablemente menor de lo que era antes de 1980.

En el ser humano, la brucelosis se adquiere mediante contacto directo con el microorganismo (p. ej., exposición en un laboratorio), ingestión (consumo de alimentos contaminados) o inhalación. La posible utilización de *Brucella* como arma biológica, en la que la exposición a esta bacteria tendría lugar por inhalación, supone un motivo de preocupación.

Brucella produce una enfermedad leve o asintomática en el anfitrión natural; B. *abortus* infecta al ganado vacuno y al bisonte americano; *B. melitensis,* a cabras y ovejas; B. *suis,* a cer-

CUADRO 37-2. Resumen de *Brucella*

Fisiologfa **y estructura:**
Cocobacilos gramnegativos muy pequeños (0,5 x 0,6 a 1,5 u,m)
Aerobios estrictos; no termentadores
Necesitan medios complejos y una prolongada incubación para su crecimiento *¡n vitro*

Virulencia:
Patógeno intracelular resistente al efecto bactericida del suero y a la destrucción por fagocitos
La morfología lisa de las colonias se asocia a virulencia

Epidemiología:
Los reservónos animales son las cabras y las ovejas *(Brucella melitensis);* el ganado vacuno y el bisonte americano *(Brucella abortus);* el ganado porcino, los renos y el caribú *(B. suis)* y los perros, los zorros y los coyotes *(Brucella canis)*
Infecta tejidos ricos en eritritol (como la mama, el útero, la placenta, el epidídimo)
Distribución universal, especialmente en Latinoamérica, África, la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia occidental
La vacunación del ganado ha logrado controlar la enfermedad en EE.UU.; la mayoría de las infecciones en dicho país se registran en los estados de California y Texas
Sin incidencia estacional
Los sujetos con mayor riesgo de padecer la enfermedad son aquellos que consumen productos lácteos no pasteurizados o se encuentran en contacto directo con animales infectados y el personal de laboratorio

Enfermedad:
Brucelosis (véase cuadro 37-3)

Diagnóstico:
La microscopía no es sensible
Los cultivos (hemocultivos, mielocultivos, tejido infectado en caso de infección localizada) son sensibles y específicos cuando se incuban durante un período prolongado (entre 3 días y 2 semanas)
Los estudios serológicos se emplean para confirmar el diagnóstico clínico; incremento de cuatro veces del título o un único título al:160; los títulos elevados pueden persistir de meses a años; existe reactividad cruzada con otras bacterias

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento recomendado consiste en la administración de doxiciclina contaminada con rifampicina durante, al menos, 6 semanas en adultos no gestantes; trimetoprim-sulfametoxazol en mujeres embarazadas y niños menores de 8 años
La enfermedad humana se controla mediante la erradicación de la enfermedad en el reservorio animal a través de la vacunación y el control serológico de los animales respecto a indicios de enfermedad; pasteurización de productos lácteos, y utilización de técnicas adecuadas de seguridad en los laboratorios clínicos que manipulan este microorganismo

dos, renos y caribú, y B. *caras*, a perros, zorros y coyotes (véase cuadro 3 7-2). El microorganismo tiende a infectar órganos que contienen eritirol, un azúcar metabolizado por numerosas cepas de *Brucella* de modo preferente con respecto a la glucosa. Los tejidos animales (pero no los del ser humano), entre los que se encuentran la mama, el útero, la placenta y el epidídimo, son ricos en eritirol. En consecuencia, los microorganismos se localizan en estos tejidos en los reservónos animales y pueden producir esterilidad, abortos o estado de portador asintomático. Las brúcelas abundan en la leche, la orina y los productos del parto. La enfermedad humana en EE.UU. se debe por lo general a la infección por B. *Melítensis*, fundamentalmente por consumo de leche y otros productos lácteos no pasteurizados contaminados.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 37-3)

El espectro patológico de la **brucelosis** depende del microorganismo responsable de la infección. B. *abortus* y *B. canis* tienden a producir un cuadro leve en el que son infrecuentes las complicaciones supurativas. Por el contrario, B. *suis* da lugar a la formación de lesiones destructivas y su evolución es prolongada. *B. melítensis* también causa un cuadro grave con una elevada incidencia de complicaciones graves, ya que puede multiplicarse hasta alcanzar unas concentraciones elevadas en las células fagocíticas.

Alrededor del 50% de los pacientes infectados por *Brucella* desarrolla la enfermedad aguda, cuyos síntomas aparecen hasta dos meses después de la exposición. Los síntomas iniciales son inespecíficos y consisten en malestar general, escalofríos, sudoración, fatiga, debilidad, mialgias, pérdida de peso, artralgias y tos no productiva. Casi todos los pacientes presentan fiebre, la cual puede ser intermitente en los no tratados, de ahí el nombre de **fiebre ondulante.** Los sujetos aquejados de enfermedad avanzada pueden mostrar síntomas digestivos (70% de los pacientes), lesiones osteolíticas o derrames articulares (20% a 60%), síntomas respiratorios (25%) y, con una menor frecuencia, manifestaciones cutáneas, neurológicas o cardiovasculares. Los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado pueden padecer infecciones crónicas.

CUADRO 37-3. *Brucella* y *Franciselta:* resúmenes clínicos

Brucella

Brucelosis: síntomas inespecíficos iniciales de malestar, escalofríos, sudoración, fatiga, mialgias, pérdida de peso, artralgias y fiebre; pueden ser intermitentes (fiebre ondulante); puede progresar a una afectación sistémica (tubo digestivo, huesos o articulaciones, aparato respiratorio, otros órganos)

Brucella melítensis: enfermedad aguda grave con complicaciones frecuentes

Brucella abortus: enfermedad leve con complicaciones supurativas

Brucella suis: enfermedad destructiva supurativa crónica

Brucella canis: enfermedad leve con complicaciones supurativas

Franciselta

Tularemia ulceroglandular: aparece una pápula dolorosa en el lugar de inoculación que evoluciona para formar una úlcera; línfadenopatía localizada

Tularemia oculoglandular: tras la inoculación en el ojo (p. ej., al frotarlo con un dedo contaminado) se desarrolla una conjuntivitis dolorosa con linfadenopatía regional

Tularemia neumónica: el paciente presenta una neumonía con signos de septicemia poco después de la exposición a partículas aerosolizadas contaminadas; mortalidad elevada excepto cuando se diagnostica y trata inmediatamente

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Recogida de muestras

Se deben recoger varias muestras de sangre para los hemocultivos y las pruebas serológicas. Los mielocultivos y los cultivos de los tejidos infectados pueden resultar de utilidad. Es preciso notificar al laboratorio la sospecha de brucelosis con el fin de garantizar la manipulación segura de la muestra.

Microscopía

Los microorganismos de *Brucella* se tiñen con facilidad por medio de técnicas convencionales, si bien su localización intracelular y su pequeño tamaño dificultan su detección en las muestras clínicas. Aún no se ha comercializado ninguna prueba con anticuerpos inmunofluorescentes específicos.

Cultivo

Los microorganismos de *Brucella* crecen lentamente durante su aislamiento primario. Son capaces de crecer en casi todos los medios de agar sangre enriquecido y, en algunos casos, en el agar MacConkey; sin embargo, pueden precisar de un período de incubación de, al menos, 3 días. Los hemocultivos se deben incubar durante 2 semanas antes de considerarse negativos. La introducción de sistemas de cultivo automatizados hace innecesaria en la actualidad la incubación durante períodos mas prolongados.

Identificación

La identificación preliminar de *Brucella* se basa en la morfología microscópica de la cepa y la colonia, la reacción positiva para la oxidasa y la ureasa y la reactividad con anticuerpos frente a B. *abortus* y B. *melítensis. B. abortus*, B. *melítensis* y B. *suis* reaccionan con los anticuerpos frente a B. *abortus* o B. *suis* (lo cual pone de manifiesto la estrecha relación existente entre estas especies). Por el contrario, B. *canis* no reacciona con ninguno de esos anticuerpos. Igualmente, la identificación a nivel de género puede llevarse a cabo mediante la secuenciación del gen del ácido ribonucleico ribosomal (ARNr) 16S. La mayoría de los laboratorios remite el microorganismo a un centro de referencia para su identificación definitiva debido a que la brucelosis es una entidad infrecuente en EE.UU.

Serología

La brucelosis subclínica y muchos casos de enfermedad aguda o crónica se identifican por medio de una respuesta humoral específica en los sujetos infectados. Los anticuerpos se detectan prácticamente en todos los pacientes. Inicialmente se observa como una respuesta de inmunoglobulina M (IgM), con posterioridad a la cual se producen anticuerpos IgG e IgA. Los anticuerpos pueden persistir durante varios meses o, incluso, años; por tanto, se necesita un aumento significativo del título de anticuerpos para disponer de indicios serológicos significativos de la enfermedad actual. Se puede elaborar un diagnóstico de sospecha ante un aumento de cuatro veces del título o cuando exista un único título mayor o igual a 1:160. Los títulos elevados (1:160o más) se aprecian en el 5 % al 10% de la población residente en una zona endémica, por lo que es preciso emplear pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico clínico de brucelosis, pero no para basarlo en ellas. El antígeno empleado en la prueba de aglutinación de *Brucella* (SAT) procede de B. *abortus*. Los anticuerpos frente a *B. melitensis* o B. *suis* presentan reactividad cruzada con dicho antígeno, lo que no sucede en el caso de B. *canis*. El antígeno específico de esta última especie debe emplearse para diagnosticar las infecciones por este microorganismo. Se ha descrito que los anticuerpos frente a otros géneros bacterianos (como algunas cepas de *Escherichia, Salmonella, Vibrio, Yersinia, Stenotrophomonas y Francisella)* también producen reactividad cruzada con el antígeno de B. *abortus*.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las tetraciclinas, con doxociclina como fármaco de elección, suelen disponer de actividad frente a la mayoría de las cepas de *Brucella;* sin embargo, y debido a que se trata de un fármaco bacteriostático, es frecuente la recidiva después de una respuesta satisfactoria inicial. La Organización Mundial de la Salud recomienda actualmente la combinación de doxociclina con rifampicina. Dado que las tetraciclinas son tóxicas en los niños pequeños y el feto, la doxociclina se debe sustituir por trimetoprim-sulfametoxazol en las mujeres embarazadas y los niños menores de 8 años. El tratamiento se debe mantener durante, al menos, 6 semanas para que sus resultados sean satisfactorios. Las fluoroquinolonas, los macrólidos, las penicilinas y las cefalosporinas carecen de eficacia o bien presentan una actividad impredecible. La recidiva de la enfermedad se debe a un tratamiento inadecuado y no al desarrollo de resistencia antibiótica.

El control de la brucelosis humana se logra a través del control de la enfermedad en el ganado, como ha quedado demostrado en EE.UU. Ello implica la identificación sistemática (con pruebas serológicas) y la destrucción de las reses infectadas, así como la vacunación de los animales (actualmente se lleva a cabo con la cepa rugosa RB51de B. *abortus)*. Otras medidas para prevenir la brucelosis consisten en evitar consumir productos lácteos no pasteurizados, introducir medidas de seguridad adecuadas en el laboratorio y utilizar ropa protectora por parte de los trabajadores de matadero. Las vacunas atenuadas de B. *abortus* y B. *melitensis* han obtenido resultados satisfactorios en la prevención de la infección en ganado. No se han desarrollado vacunas frente a B. *suis* ni B. *canis*, y las vacunas disponibles no se pueden emplear en el ser humano debido a que producen enfermedad sintomática. La ausencia de una vacuna humana eficaz constituye un motivo de preocupación, ya que *Brucella* (al igual que *Francisella)* podría utilizarse como agente en una acción de terrorismo biológico.

Francisella tularensis

El género *Francisella* se compone de dos especies, *Francisella tularensis* y *Francisella philomiragia*. *Francisella tularensis* es el agente causante de la **tularemia** (conocida también como **fiebre glandular, fiebre de los conejos, fiebre de la garrapata** o **fiebre de la mosca del ciervo)** en animales y el ser humano. *Francisella tularensis* se subdivide en cuatro subespecies (véase cuadro 3 7-1), de las cuales la subespecie *tularensis* (tipo A) es la más importante en EE.UU. y la subespecie *holarctica* es la que mayor relevancia tiene en Europa y Asia. *Francisella tularensis* ssp. *tularensis* constituye el miembro más virulento del género, por lo que en ella se centrará esta sección. Las subespecies *mediaasiatica* y *novicida* rara vez se asocian a enfermedad en el ser humano. *Francisella philomiragia* también representa un patógeno oportunista asociado a la exposición a agua salada. Afecta principalmente a pacientes con trastornos inmunológicos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica, enfermedades mieloproliferativas). El aislamiento de este patógeno es infrecuente, por lo que no se describe detalladamente en este capítulo.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA (cuadro 37-4)

E tularensis es un cocobacilo gramnegativo débil de tamaño muy pequeño (0,2 x 0,2 a 0,7 um) (figura 3 7-1). El microorganismo es inmóvil, posee una delgada cápsula lipídica, y es

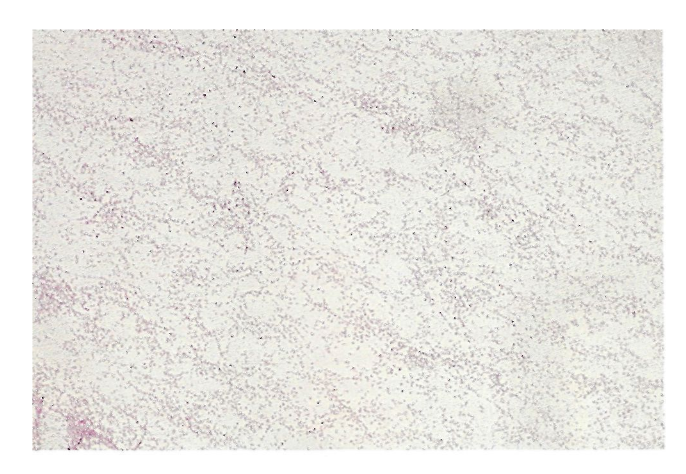


FIGURA 37-1. Tinción de Gram de *Francisella tularensis* aislada en cultivo; obsérvense los cocobacilos, de tamaño extremadamente pequeño.

CUADRO 37-4. Resumen de *Francisella tularensis*

Fisiología y estructura:
Cocos gramnegativos muy pequeños (0,2 x 0,2 a 0,7 (mm)
Aerobios estrictos; no termentadores
Necesitan medios especializados y una incubación prolongada para desarrollarse *¡n vitro*

Virulencia:
Cápsula antifagocítica
Patógeno intracelular capaz de resistir el efecto bactericida del suero y la muerte por fagocitos

Epidemiología:
Los reservorios son mamíferos salvajes, animales domésticos, aves, peces y artrópodos; los conejos y las garrapatas de caparazón duro constituyen los anfitriones más frecuentes; el ser humano es un anfitrión accidental
Distribución universal; más frecuente en EE.UU. en los estados de Oklahoma, Misuri y Arkansas
Se observan unos 130 casos anuales en EE.UU., aunque es posible que el número real sea mucho más elevado
La dosis infecciosa es pequeña en caso de exposición a un artrópodo, a través de la piel o por inhalación; es preciso ingerir un gran número de microorganismos para que se produzca una infección por esta vía

Enfermedad:
Los síntomas clínicos y el pronóstico dependen de la vía de infección: ulceroglandular, oculoglandular, glandular, tifoidea, bucofaríngea, gastrointestinal, neumónica (véase cuadro 37-3)

Diagnóstico:
La microscopía no es sensible
Las pruebas de amplificación basadas en PCR se encuentran en fase de evaluación
El cultivo en medios complementados con cisteína (como agar chocolate, agar BCYE) es sensible y específico cuando la incubación es prolongada
Las pruebas serológicas se emplean para confirmar el diagnóstico clínico; puede persistir un incremento de cuatro veces el título o un único título al:160 durante varios meses o años; existe reactividad cruzada con *Brucella*

Tratamiento, prevención y control:
Como la estreptomicina ya no está disponible, gentamicina es el antibiótico de elección; las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino) y doxiciclina poseen una actividad buena; las penicilinas y algunas cefatosporinas carecen de eficacia
La enfermedad se previene al evitar los reservónos y los vectores de la infección. La ropa y los guantes confieren protección
Se dispone de vacunas atenuadas, aunque rara vez se emplean en la enfermedad humana

exigente desde el punto de vista nutricional (la mayoría de las cepas necesita cisterna para su desarrollo). La bacteria es aerobia estricta y su detección en cultivo precisa de un período de incubación de, al menos, 3 días.

PATOGENIA E INMUNIDAD

E tularensis es un parásito intracelular que puede sobrevivir durante períodos prolongados en los macrófagos del sistema reticuloendotelial como consecuencia de su capacidad de inhibición de la fusión del fagosoma-lisosoma. Las cepas patógenas poseen una cápsula polisacarídica antifagocítica cuya pérdida se asocia a una disminución de la virulencia. La cápsula protege a las bacterias de la muerte mediada por el complemento durante la fase bacteriémica de la enfermedad. Al igual que todos los bacilos gramnegativos, este microorganismo posee una endotoxina, la cual presenta una actividad notablemente inferior que la observada en otros bacilos gramnegativos (como *Escherichia coli)*.

Una intensa respuesta inmunitaria innata con producción de interferón-y y factor de necrosis tumoral (TNF) desempeña una función clave en el control de la replicación bacteriana en los macrófagos durante la fase inicial de la infección. La inmunidad por linfocitos T específicos es necesaria para activar la erradicación intracelular mediada por los macrófagos en las fases tardías de la enfermedad. La inmunidad humoral reviste una importancia menor para la destrucción de este patógeno intracelular facultativo.

EPIDEMIOLOGÍA

Francisella se caracteriza por presentar una distribución universal en el hemisferio norte desde el círculo ártico hasta unos 20° de latitud norte. No se ha descrito la enfermedad en regiones meridionales (como Centroamérica, Sudamérica y Australia). En EE.UU., la enfermedad se observa principalmente en los estados de Oklahoma, Misuri y Arkansas, aunque se han comunicado casos esporádicos en casi todos los demás estados. *Francisella tularensis* se encuentra en numerosos animales salvajes, aves y artrópodos hematófagos; los focos endémicos más frecuentes son los conejos, las garrapatas, las liebres, los ratones de campo, las ratas almizcleras y los castores. En la mayor parte de los casos, la tularemia humana se adquiere como consecuencia de la picadura de una garrapata «de caparazón duro» (p. ej., especies de *Ixodes*, *Dermacentor*, *Ambylomma)* o por contacto con un animal infectado ó una mascota (p. ej., un gato) que haya cazado un animal infectado (p. ej., un conejo). Las garrapatas «de caparazón duro» se alimentan del anfitrión durante varias horas o días, de modo que un examen minucioso puede obtener antecedentes de exposición a estos artrópodos con anterioridad al desarrollo de la enfermedad.,La enfermedad también se adquiere por, consumode carne o agua contaminada o bien por inhalación de una partícula aerosolizada infecciosa (generalmente en un laboratorio o mientras se cura a un animal infectado). La infección por *E tularensis* tan sólo precisa de 10 microorganismos cuando la exposición tiene lu-

gar por una picadura de artrópodo o la contaminación de piel intacta, 50 microorganismos cuando se produce por inhalación, y 10^8 microorganismos cuando se da por ingestión.

La incidencia publicada de la enfermedad es baja. En el año 2003 se reconocieron 129 casos en EE.UU.; sin embargo, es probable que el número real de infecciones sea mucho más elevado, ya que en muchos casos no existe sospecha de tularemia y se trata de una entidad de difícil confirmación mediante pruebas de laboratorio. Casi todas las infecciones se registran durante los meses de verano (cuando es mayor la exposición a las garrapatas infectadas) e invierno (cuando los cazadores se exponen a los conejos infectados). La incidencia de la enfermedad se eleva notablemente cuando un invierno relativamente cálido se sucede de un verano húmedo que favorece la proliferación de las garrapatas. Las personas con un mayor riesgo de infección son los cazadores, el personal de laboratorio y los sujetos expuestos a garrapatas. En las áreas en las que el microorganismo es endémico, se dice que un conejo podría estar infectado cuando su lentitud al desplazarse es tal que permite que un cazador le dispare o una mascota lo coja.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (véase cuadro 37-3)

La enfermedad causada por *E tularensis* se subdivide en distintas formas en función de su presentación clínica: **ulceroglandular** (úlcera cutánea y ganglios linfáticos hipertrofiados), **oculoglandular** (afectación ocular y ganglios linfáticos cervicales hipertrofiados), **tifoidea** (signos sistémicos de septicemia), **neumónica** (síntomas pulmonares), y **bucofaríngea y gastrointestinal** tras la ingestión de *E tularensis*. También son frecuentes las variaciones de estas presentaciones (p. ej., la tularemia neumónica suele asociarse a signos sistémicos de septicemia).

La tularemia ulceroglandular constituye la manifestación más frecuente. En el sitio de la picadura de la garrapata o inoculación directa del microorganismo en la piel (p. ej., en un accidente de laboratorio) aparece una lesión cutánea que comienza como una pápula dolorosa. Posteriormente, la pápula se ulcera y presenta un núcleo necrótico rodeado de un borde elevado. También suelen observarse linfadenopatías localizadas y bacteriemia (aunque esta última puede resultar difícil de demostrar ¡.

La tularemia oculoglandular (figura 37-2) es una forma especializada derivada de la contaminación directa del ojo. El microorganismo se introduce en el ojo, por ejemplo, a través de dedos contaminados o la exposición a agua o partículas aerosolizadas. Los pacientes afectados presentan una conjuntivitis dolorosa y linfadenopatía regional.

La tularemia neumónica (figura 3 7-3) se debe a la inhalación de partículas aerosolizadas infecciosas y se asocia a una elevada morbimortalidad, a no ser que el microorganismo se aisle rápidamente en los hemocultivos (su detección en los cultivos respiratorios suele resultar complicado). También se teme que *E tularensis* pudiera utilizarse como arma biológica. En ese caso, la creación de partículas aerosolizadas infecciosas sería el método más probable de diseminación.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Recogida de muestras

La recogida y el procesamiento de muestras para el aislamiento de *E tularensis* entrañan riesgos tanto para el médico como para el personal del laboratorio. En virtud de su pequeño tamaño, el microorganismo puede inocularse a través de la piel intacta y las membranas mucosas durante la recogida de la muestra, o bien ser inhalado cuando se hayan formado partículas aerosolizadas (un motivo especial de preocupación durante el procesamiento de las muestras en el laboratorio). A pesar de que la tularemia es una entidad infrecuente, las infecciones adquiridas en el laboratorio se describen con una elevada fre-



FIGURA 37-2. Paciente aquejada de tularemia oculoglandular.

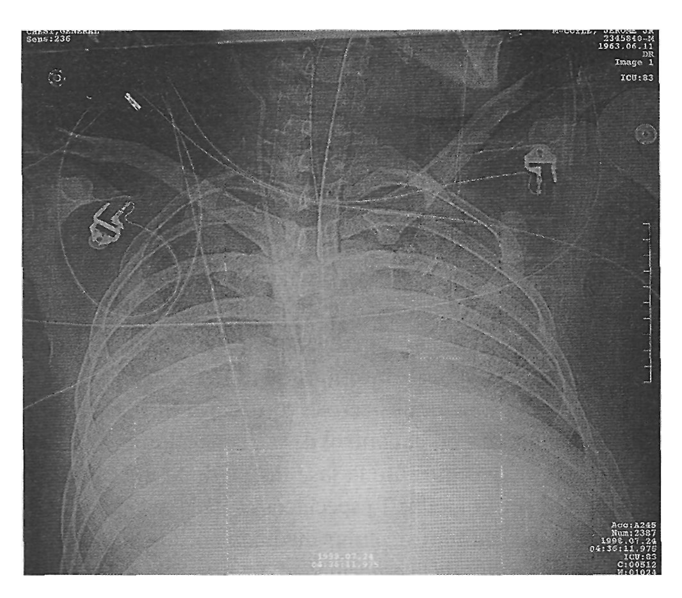


FIGURA 37-3. Radiografía de tórax de un paciente con tularemia pul-

cuencia. Es preciso utilizar guantes durante la recogida de la muestra (p. ej., aspiración de una úlcera o adenopatía) y toda la manipulación de laboratorio debe efectuarse en el interior de una campana para productos de riesgo biológico.

Microscopía

La detección de *F. tularensis* en aspirados de ganglios linfáticos o úlceras infectadas sometidas a la tinción de Gram rara vez aporta resultados satisfactorios, debido a que el microorganismo tiene un tamaño extremadamente pequeño y se tiñe débilmente (véase figura 37-1). Un abordaje de mayores sensibilidad y especificidad consiste en la tinción directa de la muestra clínica con anticuerpos fluorescentes frente al microorganismo. Los *Centers for Visease Control and Prevention* (CDC) y los laboratorios de referencia estadounidenses disponen de anticuerpos frente a los tipos A y B, aunque la mayoría de los laboratorios clínicos no realiza esta prueba.

Diagnóstico molecular

Se están desarrollando diversas pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero de momento no se llevan a cabo de forma generalizada. Esta situación podría modificarse con gran rapidez debido al mayor interés en el desarrollo de pruebas diagnósticas para este microorganismo en caso de un posible atentado bioterrorista.

Cultivos

Se ha afirmado que no se puede aislar E *tularensis* en los medios habituales de laboratorio puesto que requiere sustancias que contengan grupos sulfhidrilo. No obstante, *F. tularensis* puede crecer en agar chocolate o agar tamponado con extracto de levadura de carbón (BCYE), dos medios de cultivo complementados con cisterna que se emplean en la mayoría de los laboratorios. Por tanto, no suele ser necesaria la utilización de medios especializados, como agar sangre cisterna o agar glucosa-cisteína. Sin embargo, se debe notificar al laboratorio la sospecha de una infección por *Francisella tularensis* debido a que crece lentamente y podría pasarse por alto si los cultivos no se incuban durante un período prolongado. Por otra parte, su elevada infectividad exige un gran cuidado en la realización de las pruebas microbiológicas. Los hemocultivos suelen arrojar resultados negativos para este microorganismo, excepto cuando se cultivan durante, al menos, una semana. Los cultivos de las muestras respiratorias obtienen resultados positivos cuando se emplean medios selectivos adecuados para suprimir las bacterias de crecimiento más rápido de las vías respiratorias superiores. *Francisella tularensis* crece también en los medios selectivos usados para *Legionella* (como agar BCYE). Los aspirados de ganglios linfáticos o senos de drenaje suelen ser positivos cuando el período de incubación de los cultivos es de, al menos, 3 días.

Identificación

La identificación preliminar de *F. tularensis* se basa en el crecimiento lento de cocobacilos gramnegativos de tamaño muy pequeño. El crecimiento en agar chocolate, pero no en agar sangre (el cual no se complementa con cisteína) constituye otra característica útil en esta tarea. La identificación se confirma mediante la demostración de la reactividad de las bacterias con el antisuero específico (p. ej., aglutinación del microorganismo con anticuerpos frente a *Francisella).* Otras pruebas bioquímicas carecen de utilidad y pueden ser peligrosas.

Serología

En la mayor parte de los pacientes, la tularemia se diagnostica mediante el hallazgo de un incremento de, al menos, cuatro veces del título de anticuerpos a lo largo de la enfermedad o bien de un único título de 1:160 o superior. Sin embargo, los anticuerpos (IgG, IgM, e IgA) pueden persistir durante muchos años, lo que dificulta la distinción de una infección previa y la enfermedad actual. Los reactivos comercializados reaccionan con las subespecies *tularensis* y *holarctica,* pero no con otras subespecies ni con *F philomiragia.* Los anticuerpos frente a *Brucella* pueden presentar reactividad cruzada con *Francisella.* En consecuencia, el diagnóstico de la tularemia no se debe basar exclusivamente en las pruebas serológicas.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La estreptomicina ha sido el antibiótico de elección para el tratamiento de todas las formas de tularemia, aunque este fármaco no está disponible de forma generalizada y se asocia a una notable toxicidad. Gentamicina constituye una alternativa aceptable. Las fluoroquinolonas (como ciprofloxacino) poseen una buena actividad antibacteriana *in vitro* y en un modelo murino. Doxiciclina también tiene actividad bactericida en un modelo murino. Las cepas de *F. tularensis* producen p-lactamasa, por lo que las penicilinas y las cefalosporinas carecen de eficacia. La tasa de mortalidad es inferior al 1% cuando el paciente recibe un tratamiento precoz.

Para prevenir la infección es preciso evitar los reservorios y los vectores de la infección (como conejos, garrapatas, insectos que pican u otros insectos que producen picaduras), aunque a menudo resulta difícil. Como mínimo, se debe evitar manipular conejos que parezcan enfermos, y utilizar guantes al desollar y eviscerar animales. La garrapata ha de alimentarse durante un período prolongado antes de transmitir la infección, ya que el microorganismo está presente en las heces del artróp'odo, pero no en su saliva. Por tanto, su destrucción precoz puede prevenir la infección. El uso de ropa protectora y productos repelentes de insectos reduce el riesgo de exposición. Las personas con un elevado riesgo de exposición (p. ej., exposición a una partícula aerosolizada

infecciosa) deben recibir antibióticos profilácticos. Las vacunas atenuadas no disponen de una gran eficacia en la prevención de la enfermedad, si bien pueden atenuar su gravedad. Se recomiendan en los sujetos con un riesgo significativamente mayor de exposición al microorganismo. Las vacunas inactivadas no provocan una inmunidad celular protectora.

Bibliografía

Boschiroli M et al: Brucellosis: A worldwide zoonosis, *Curr Opin* Microbio;4:58-64, 2001.

Boschiroli M et al: The *Brucella suis* virB operon is induced intracellularly in macrophages, *PNAS* 99:1544-1549, 2002.

Capellán J, Fong I: Tularemia from a cat bite: Case report and review of feline-associated tularemia, *Clin Infecí Dis* 16:472-475,1993.

Chomel B et al: Changing trends in the epidemiology of human brucellosis in California from 1973 to 1992: A shift toward foodborne transmission, / *Infecí Dis* 170:1216-1223, 1994.

Dennis D et al: Tularemia as a biological weapon: Medical and public healthmanagement, *JAMA* 285:2763-2773, 2001.

Feldman K et al: Outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha'sVineyard.NEntfZ/Med 345:1601-1606, 2001.

Johansson A et al: Evaluation of PCR-based methods for discrimination of *Francisella* species and subspecies and development of a speciflc PCR that distinguishes the two major subspecies of *Francisella tularensis, J Clin Microbiol* 38:4180-4185,2000.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 27 años estaba segando un campo cuando atropello a dos conejos jóvenes. Al detener su segadora observó la presencia de otros dos conejos muertos en la zona no segada del campo. Recogió todos los conejos y los enterró. Tres días después de este incidente, el sujeto presentó pebre, mialgias y una tos seca no productiva. Su estado empeoró a lo largo de las 12 horas siguientes y su mujer hubo de trasladarlo al hospital comarcal. Los resultados de una radiografía de tórax mostraron la presencia de infiltrados en ambos campos pulmonares. Se recogieron muestras de sangre y secreciones respiratorias y se instauró un tratamiento antibiótico. Los hemocultivos obtuvieron resultados positivos con bacilos gramnegativos de pequeño tamaño después de 3 días de incubación, y el mismo microorganismo creció en la muestra respiratoria inoculada en agar BCYE.

1. ¿Qué prueba es necesaria para confirmar el diagnóstico de sospecha de *Francisella tularensis!*
2. La infección pudo adquirirse por inhalación de sangre contaminada aerosolizada. ¿Cuáles son los focos más frecuentes de infección por *F. tularensis* y las vías más frecuentes de exposición?
3. ¿Cuáles son las distintas manifestaciones clínicas de *F. tularensis*[7].

Redklar R et al: Real time detection of *Brucella aboríus, Brucella meliiensis,* and *Brucella suis, Mol Cell Probes* 15:43-52, 2001.Yagupsky P: Detection of Brucellae in blood cultures, / *Clin Microbiol* 37:3437-3442,1999.



En el verano de 19 76, la atención pública se centró en un brote de neumonía grave que causó un gran número de muertes en una reunión de la *American Legión* en Filadelfla (EE.UU.). Después de varios meses de investigaciones exhaustivas se aisló un bacilo gramnegativo previamente desconocido. Los trabajos posteriores pusieron de manifiesto que este microorganismo, llamado *Legionella pneumophila,* era responsable de diversas epidemias e infecciones esporádicas. Este microorganismo no se había identificado anteriormente debido a que se tifie mal con los colorantes convencionales y no crece en los medios de cultivo empleados habitualmente. A pesar de los problemas iniciales que supuso el aislamiento de la bacteria, en la actualidad se sabe que constituye un saprofito acuático ubicuo.

Legionellaceae

Los estudios taxonómicos han demostrado que la familia Legionellaceae se compone de un género, *Legionella,* que incluye 48 especies y más de 70 serogrupos. Aproximadamente la mitad de estas especies y serogrupos se ha implicado en la enfermedad humana, mientras que las restantes se encuentran en el medio ambiente. L. *pneumophila* es responsable de más del 85% de las infecciones; los serotipos 1 a 6 son los aislados más a menudo (figura 38-1).

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los miembros del género *Legionella* son bacilos gramnegativos delgados y pleomorfos que miden entre 0,3 y 0,9 x 2 mn (cuadro 38-1). Los microorganismos aparecen generalmente como cocobacilos cortos en los tejidos, aunque son muy pleomorfos en los medios artificiales (figura 38-2). Las legionelas presentes en muestras clínicas no se tifien con los reactivos habituales, si bien la tinción de plata de Dieterle permite su visualización en los tejidos. Una especie, *Legionella micdadei,* también se tifie débilmente con colorantes acidorresistentes, aunque el microorganismo pierde esta propiedad al ser cultivado *in vitro.*

Las legionelas son bacterias aerobias obligadas y presentan unas necesidades de crecimiento exigentes. Su aislamiento primario requiere medios de cultivo complementados con L-cisteína y hierro. El crecimiento de estas bacterias en medios complementados, pero no en medio de agar sangre convencional, se ha aprovechado para la identificación preliminar de las cepas clínicas. Las bacterias han desarrollado diversas estrategias de adquisición de hierro a partir de las células anfitrionas o los medios de cultivo *in vitro,* y la pérdida de esta capacidad se asocia a la desaparición de la virulencia. Los microorganismos no son fermentadores y obtienen la energía del metabolismo de los aminoácidos. Casi todas las especies son móviles y catalasa positivas, licúan gelatina y no reducen nitratos ni hidrolizan urea.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La enfermedad del tracto respiratorio causada por las especies de *Legionella* se desarrolla en sujetos vulnerables que inhalan partículas infecciosas. Las legionelas son parásitos intracelulares facultativos que se pueden multiplicar en los macrófagos alveolares, los monocitos y en amebas de vida libre. El ciclo de replicación comienza con la unión del complemento a una proteína porina de la membrana externa y el depósito del componente de complemento C3b en la superficie bacteriana. Esto permite que la bacteria se una a los receptores CR3 del complemento de los fagocitos mononucleares, después de lo cual los microorganismos entran en los mismos mediante un proceso de endocitosis. Las bacterias no mueren en las células por exposición al superóxido tóxico, peróxido de hidrógeno o radicales hidroxilo como consecuencia de la inhibición de la unión de los fagolisosomas. Los microorganismos proliferan en su vacuola intracelular y producen enzimas proteolíticas, fosfatasas, lipasas y nucleasas, que matan la célula anfitriona cuando se lisa la vacuola. La inmunidad a

CUADRO 38-1. Resumen de *Legionella*

Fisiología y estructura:
Bacilos gramnegativos delgados y pleomorfos
Se tiñe débilmente con los reactivos habituales
Exigente desde el punto de vista nutricional, necesita L-cisteína y su crecimiento se favorece con sales de hierro
No fermentadores

Virulencia:
Capaz de replicarse en los macrófagos alveolares (y en las amebas en la naturaleza)
Evita la fusión del fagosoma

Epidemiología:
Produce infecciones esporádicas, epidémicas y nosocomiales
Se encuentra con frecuencia en las reservas naturales de agua, torres de refrigeración, condensadores y conducciones de agua (incluidas las hospitalarias)
Se calcula que cada año se producen entre 10.000 y 20.000 casos de infecciones en EE.UU.
Los pacientes con alto riesgo de padecer la enfermedad sintomática son aquellos con afectación de la función pulmonar o con una disminución de la inmunidad celular (especialmente, los receptores de un trasplante)

Enfermedades:
tegionelosis
Fiebre de Pontiac

Diagnóstico:
La microscopía carece de sensibilidad
El cultivo en agar tamponado con extracto de levadura de carbón (BCYE) es la prueba diagnóstica de elección
Las pruebas antigénicas son sensibles para detectar el serogrupo 1 de *L. pneumophila,* pero su sensibilidad es escasa con relación a otros serogrupos y especies
Se debe comprobar la seroconversión, que puede necesitar hasta 6 meses; los resultados serológicos positivos pueden mantenerse durante varios meses
Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos disponen de una sensibilidad y una especificidad cercanas a las de los cultivos

Tratamiento, control y prevención:
Los macrólidos (como acitromicina, claritromicina) o las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino, levofloxacino) más modernos constituyen el tratamiento de elección
La disminución de la exposición ambiental comporta una reducción del riesgo de contraer la infección
El tratamiento de los focos ambientales asociados a la enfermedad debe consistir en la hipercloración, supercalentamiento o ionización con cobre-plata

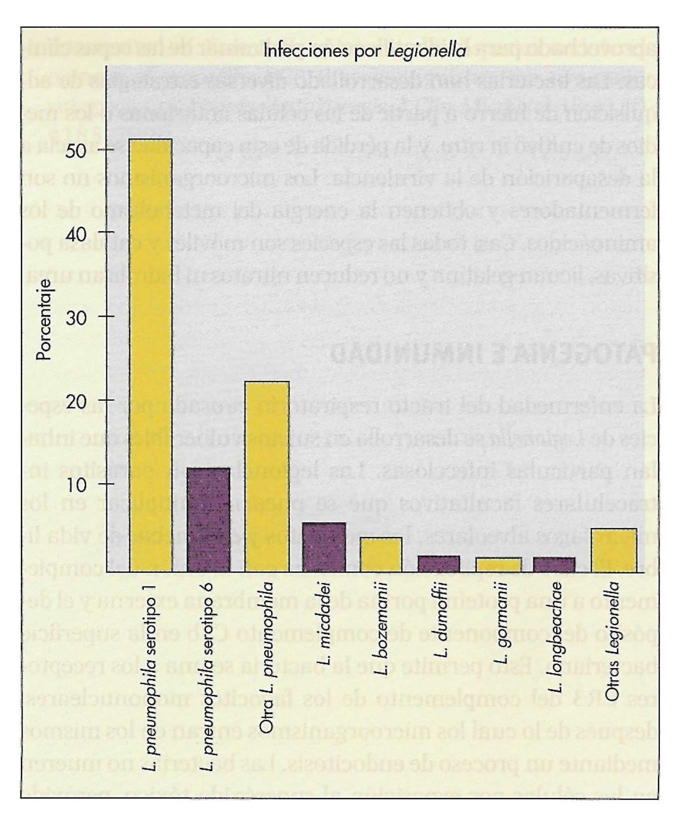


FIGURA 38-1. Especies de *Legionella* asociadas a enfermedad en el ser humano.

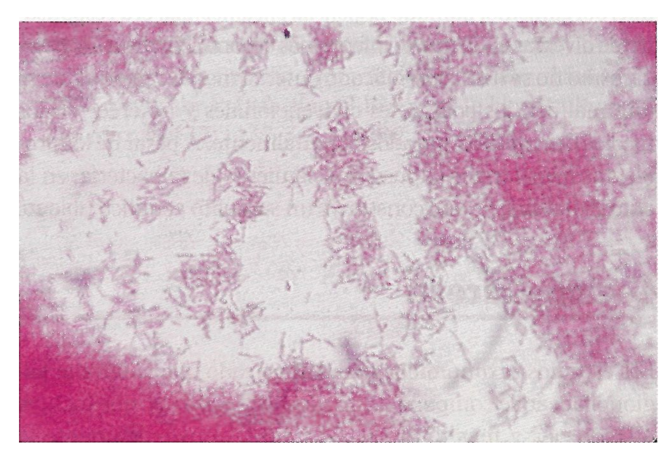


FIGURA 38-2. Tinción de Gram de *Legionella pneumophila* que crece en agar tamponado con extracto de levadura de carbón. Obsérvense las formas pleomorfas características de esta bacteria. (Por cortesía de la Dra. JanetStout; Pittsburg, Pensilvania)

la enfermedad es fundamentalmente de tipo celular, por lo que la relevancia de la inmunidad humoral es escasa. Las bacterias no son eliminadas hasta que los linfocitos T sensibilizados activan los macrófagos parasitados.

EPIDEMIOLOGÍA

Las legionelosis esporádica y epidémica tienen una distribución universal. Las bacterias suelen estar presentes en reservas naturales de agua, como lagos y corrientes, así como en las torres de refrigeración y condensadores del aire acondi-

cionado, y en las conducciones de agua (p. ej., duchas, bañeras). Los microorganismos pueden sobrevivir en ambientes húmedos durante períodos prolongados, a temperaturas relativamente altas y en presencia de desinfectantes como el cloro. Un motivo es que las bacterias pueden parasitar a amebas del agua y replicarse en este entorno protegido (de forma semejante a su replicación en los macrófagos humanos). También son capaces de sobrevivir en biopelículas formadas en las cañerías de las conducciones de agua.

Se ignora cuál es la incidencia de infecciones por las especies de *Legionella* debido a la dificultad de documentar la enfermedad. El número de casos descritos se ha incrementado gradualmente a lo largo de la última década y se sitúa entre 1200 y 2200 cada año. Sin embargo, los *Centersfor Disease Control and Prevention* (CDC) estiman que se producen entre 10.000 y 20.000 casos anuales de legionelosis en EE.UU. Los estudios serológicos también han revelado que una proporción significativa de la población presenta una inmunidad adquirida a este grupo de microorganismos. Según estos trabajos y el hecho de que las legionelas sean saprofitos acuáticos ubicuos, parece razonable concluir que el contacto con el microorganismo y la adquisición de inmunidad con posterioridad a una infección asintomática son frecuentes.

Aunque a lo largo del año se registran brotes epidémicos esporádicos de la enfermedad, la mayoría de las epidemias tiene lugar al final del verano y durante el otoño, posiblemente como consecuencia de la proliferación del microorganismo en los embalses durante los meses cálidos. Los ancianos tienen un riesgo mayor de padecer la enfermedad debido a la disminución de su inmunidad celular y la afectación de la función respiratoria. Aproximadamente un 25% de las infecciones descritas se contrae en un centro hospitalario, supuestamente debido al predominio de pacientes de alto riesgo. No se ha demostrado la diseminación horizontal ni la existencia de un reservorio animal.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las infecciones asintomáticas por *Legionella* son relativamente frecuentes. Las infecciones sintomáticas afectan principalmente a los pulmones y se presentan en una de las siguientes formas (tabla 38-1): 1) una enfermedad semejante a la gripe (conocida como **fiebre de Pontiac)** y 2) una forma grave de neumonía **(legionelosis).**

Fiebre de Pontiac

L. pneumophíla originó un cuadro febril de resolución espontánea en un grupo de personas que trabajaban en el *Public Health Department* de Pontiac, Michigan (EE.UU.) en 1968. La enfermedad se caracterizaba por fiebre, escalofríos, mialgias, malestar general y cefalea, pero no cursó con ninguna evidencia clínica de neumonía. Los síntomas se desarrollaron a lo largo de un período de 12 horas, se mantuvieron entre 2 y 5 días, y remitieron espontáneamente con una morbilidad mínima sin causar ninguna muerte. Se cree que la patología de esta enfermedad se basa en una reacción de hipersensibilidad al microorganismo. Se han registrado otras epidemias de **fiebre de Pontiac** con una incidencia muy elevada de enfermedad en los individuos expuestos al patógeno.

Legionelosis

La **legionelosis** se caracteriza por ser una entidad más grave y causar una morbilidad considerable que puede producir la muerte a no ser que se instaure un tratamiento precoz. Los signos sistémicos de una enfermedad aguda (como fiebres y escalofríos, tos seca o productiva, cefalea) se inician después de un período de incubación de 2 a 10 días. Es frecuente la enfermedad multiorgánica con afectación del tubo digestivo, el sistema

TABLA 38-1. Comparación de las enfermedades producidas por *Legionella*

	Legionelosis	Fiebre de Pontiac
Epidemiología		
Presentación	Epidémica, esporádica	Epidémica
Tasa de ataque (%)	<5	>90
Transmisión de persona a persona	No	No
Enfermedad pulmonar de base	Sí	No
Momento de inicio	Enfermedad epidémica a finales del verano o en otoño; enfermedad endémica dijrante todo el año	Todo el año
Manifestaciones clínicas		
Período de incubación (días)	2-10	1-2
Neumonía	Sí	No
Evolución	Necesita tratamiento antibiótico	Resolución espontánea
Mortalidad (%)	15-20; más elevada cuarido existe retraso diagnóstico	<1

nervioso central, el hígado y los riñones. La manifestación principal es la neumonía, con consolidación de varios lóbulos, y los estudios anatomopatológicos revelan la presencia de inflamación y microabscesos en el tejido pulmonar. La función pulmonar se deteriora rápidamente en los pacientes vulnerables que no reciben tratamiento. La tasa de mortalidad global es de un 15% a un 20%, aunque puede ser notablemente más elevada en los sujetos con una acusada reducción de la inmunidad celular (p. ej., los receptores de trasplantes renales o cardíacos).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones causadas por *Legionella* ha sufrido una notable transformación desde el aislamiento inicial de este microorganismo. Las pruebas iniciales se basaban en la microscopía, los cultivos y la serología. Aunque los cultivos continúan constituyendo el elemento clave del diagnóstico, los inmunoensayos de detección de antígenos específicos de *Legionella* en la orina y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han sustituido a la microscopia y la serología.

Microscopía

Las legionelas se tiñen mal con la tinción de Gram en las muestras clínicas. Los métodos de tinción inespecíficos, como la tinción de plata de Dieterle o la tinción de Giménez, se emplean para visualizar estos microorganismos, pero su utilidad es escasa cuando las muestras están contaminadas con bacterias normales de la microflora bucal. La forma más sensible de detectar legionelas en muestras clínicas en el microscopio corresponde a la prueba de **anticuerpos fluorescentes directos (DFA),** en la que se usan anticuerpos marcados con fluoresceína dirigidos frente a las especies de *Legionella.* La prueba es específica y rara vez se observan reacciones falsas-positivas cuando se emplean preparaciones con anticuerpos monoclonales. No obstante, la sensibilidad de los DFA es baja (se ha descrito un intervalo comprendido entre un 25% y un 75%) debido a que: 1) las preparaciones de anticuerpos son específicas de serotipo o de especie, y 2) la detección requiere la presencia de un gran número de microorganismos. Este ultimo problema se debe al tamaño relativamente pequeño y la localización fundamentalmente intracelular de estas bacterias. La prueba del antígeno urinario ha sustituido a la prueba de DFA en la mayoría de los laboratorios. L. *micdadei* puede teñirse débilmente con colorantes acidorresistentes en muestras clínicas. Esta propiedad desaparece cuando el microorganismo se cultiva *in vitro.*

Cultivo

Aunque inicialmente resultó difícil hacer crecer a las legionelas, los medios disponibles en la actualidad han facilitado su cultivo (prueba de sensibilidad, 80% a 90%). Como se ha comentado anteriormente, estas bacterias necesitan L-cisteína y sales de hierro (proporcionadas por la hemoglobina o el pirofosfato férrico). El medio que se usa más a menudo para el aislamiento de las legionelas es el agar CBYE **(agar tamponado con extracto de levadura de carbón),** aunque también se han empleado otros medios complementados. Se pueden añadir antibióticos para suprimir el crecimiento de las bacterias contaminantes que crecen con rapidez. Las legionelas crecen en aire o dióxido de carbono al 3% o 5% a 3 5 °C después de 3 a 5 días de cultivo. Sus pequeñas colonias (1 a 3 mm) poseen un aspecto característico de cristal molido.

Prueba de antígeno urinario

Los enzimoinmunoanálisís (EIA) se emplean para detectar antígenos lipopolisacarídicos solubles específicos de *Legionella* en la orina de los pacientes afectados. La sensibilidad de estas pruebas para el serogrupo 1 de L. *pneumophila* es relativamente elevada (intervalo, 60% a >90%), en especial en la orina concentrada, si bien la sensibilidad para otros serogrupos de la especie *Legionella* es más baja. Se ha identificado una lipoproteína específica de género asociada a la superficie celular en la orina de los sujetos infectados que podría representar una diana diagnóstica dotada de una mayor utilidad. Los antígenos se mantienen en la orina de los pacientes tratados y casi un 50% de ellos obtiene resultados positivos tras un mes y un 25% después de 2 meses. La persistencia es especialmente frecuente en los inmunodeprimidos, en los que los antígenos llegan a mantenerse hasta 1 año.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) son muy específicas y poseen una sensibilidad cercana a la de los cultivos para la detección de especies de *Legionella* en secreciones respiratorias (p. ej., líquido de lavado broncoalveolar [BAL]). Aunque su utilización no se ha generalizado, se espera que estas pruebas se conviertan en el método diagnóstico de elección a lo largo de los próximos años. La presencia de inhibidores en las secreciones respiratorias podría arrojar resultados falsos-negativos, de modo que aún es necesario cultivar todas las muestras. Además, se ha demostrado que el cultivo dispone de una sensibilidad mayor que las pruebas AAN en las muestras hísticas.

Serología

La legionelosis causada por el serogrupo 1 de *L. pneumophila* se diagnostica habitualmente mediante la prueba de **anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA)** de determinación de la respuesta serológica a la infección. Se considera diagnóstico un incremento del título de anticuerpos de, al menos, cuatro veces (a un valor de 1:128 o superior). La respuesta puede estar retrasada. Se puede detectar un aumento significativo del título en un 2 5% a un 40% de los pacientes durante la primera

semana de evolución de la enfermedad; sin embargo, en los casos restantes han de transcurrir hasta 6 meses para demostrar la seroconversión. Puesto que los títulos elevados pueden persistir durante períodos prolongados, no se puede utilizar un único aumento del título para definir la enfermedad activa. Por otra parte, los enzimoanálisis de inmunoabsorción (ELISA) comercializados disponen de unas bajas sensibilidad y especificidad en comparación con las pruebas IFA, por lo que no puede recomendarse su utilización.

Identificación

Resulta sencillo identificar una cepa como *Legionella* por su morfología típica y sus necesidades específicas de crecimiento. Las legionelas aparecen como delgados bacilos gramnegativos pleomorfos teñidos de forma débil. Su crecimiento en agar BYCE, pero no en medios carentes de L-cisteína, es un indicio de sospecha de la presencia de *Legionella.* La tinción específica con anticuerpos marcados con fluoresceína confirma la identidad de los microorganismos. Al contrario de lo que ocurre con la identificación del género, la clasificación de la especie es problemática y generalmente se encomienda a los laboratorios de referencia. A pesar de que los análisis bioquímicos y la fluorescencia de los bacilos bajo una luz ultravioleta de onda corta resultan de utilidad para diferenciar las distintas especies, estas tan sólo se pueden identificar de manera definitiva mediante el análisis de los principales ácidos grasos de cadena ramificada de la pared celular y el estudio de la homología del ácido desoxirribonucleico (ADN).

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No se efectúan de forma habitual pruebas de sensibilidad *in vitro* con las legionelas, ya que estos microorganismos crecen mal en los medios de cultivo empleados habitualmente para estas pruebas. Además, algunos antibióticos que parecen disponer de actividad *in vitro* no son eficaces en el tratamiento de las infecciones. Ello podría deberse a que los antibióticos no logran penetrar en los macrófagos, en el interior de los cuales sobreviven y se multiplican los patógenos. La experiencia clínica acumulada indica que deben utilizarse macrólidos (como acitromicina y claritromicina) o fluoroquinolonas (como ciprofloxacino y levofloxacino) para tratar las infecciones causadas por *Legionella.* Los macrólidos más modernos han sustituido a la eritromicina. Los antibióticos |3-lactámicos carecen de eficacia debido a que la mayoría de las cepas produce p-lactamasas y estos antimicrobianos no pueden pasar al interior de los macrófagos. No suele ser necesario un tratamiento específico para la fiebre de Pontiac, dado que se trata de un cuadro de resolución espontánea.

La prevención de la legionelosis exige la identificación del foco ambiental del microorganismo y la reducción de la carga microbiana. La hipercloración de las reservas de agua y el mantenimiento de una temperatura elevada del agua ha obtenido resultados moderadamente satisfactorios. Sin embargo, la erradicación de las legionelas de un depósito de agua resulta, a menudo, difícil o, incluso, imposible. Debido a que el microorganismo tiene un bajo potencial para producir enfermedad, la reducción del número de microorganismos de las reservas de agua suele constituir una medida de control adecuada. Los hospitales con pacientes de alto riesgo de enfermedad deben vigilar sus reservas de agua de manera regular para determinar la presencia de *Legionella,* así como controlar a la población hospitalaria con respecto a la enfermedad. Cuando la hipercloración o el supercalentamiento del agua no logren erradicar los microorganismos presentes en el agua (es probable que no sea posible eliminarlos por completo), puede ser necesaria una ionización continua de cobre-plata de las reservas de agua.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 73 años fue ingresado en el hospital por presentar dificultad respiratoria, dolor torácico, escalofríos y pebre de varios días de duración. Se había encontrado bien hasta una semana antes de su ingreso, cuando observó el inicio de una cefalea persistente y tos productiva. El paciente fumaba dos paquetes de cigarrillos ai día desde hacía más de 50 años y bebía seis botellines de cerveza al día; también tenía antecedentes de bronquitis. Los resultados de la exploración física mostraron un hombre mayor con una importante dificultad respiratoria, una temperatura de 39 "C, un pulso de 120 latidos/minuto, una frecuencia respiratoria de 36 respiraciones/minuto y tensión arterial de 145/95 mm Hg. La radiografía torácica reveló un infiltrado en los lóbulos medio e inferior del pulmón derecho. El recuento leucocitario era de 14.000 células/mm^3 (80% de neutrófilos). La tinción de Gram del esputo mostraba la presencia de neutrófilos, pero no de bacterias, y los cultivos bacterianos rutinarios del esputo y la sangre fueron negativos para microorganismos. Se sospechó una infección por Legionella pneumophila.

1. ¿Qué pruebas de laboratorio se pueden emplear para confirmar este diagnóstico? ¿Por qué fueron negativos los cultivos habituales y las muestras teñidas con Gram para *Legionella?*
2. ¿Cómo son capaces las especies de *Legionella* de sobrevivir a la fagocitosis de los macrófagos alveolares?
3. ¿Qué factores ambientales participan en la diseminación de las infecciones por *Legionella?* ¿Cómo se puede eliminar o reducir este riesgo?

Bibliografía

Edelstein P: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: Time for a change, *Ann* Infera *Med* 129:328-330,1998.

Fields BS, Benson RF, Besser RE: *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation, *Clin Microbiol Rev* 15:506-526,2002.

Hayden RT et al: Direct detection of *Legionella* species from bronchoalveolar lavage and open lung biopsy specimens: Comparison of LightCycler PCR, in situ hybridization, direct

fluorescence antigen detection, and culture, / *Clin Mícrobiol* 39:2618-2626,2001.

Helbig JH et al: Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial Legionnaires' disease, / *Clin Mícrobiol* 41:837-840,2003.

Kim MJ et al: Characterrzation of a lipoprotein common to *Legionella* species as a urinary broad-spectrum antigen for diagnosis of Legionnaires disease, / *Clin Mícrobiol* 41:2974-2979,2003.

Malan AK et al: Comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assays with an immunofluorescence assay for detection of *Legionella pneumophila* types 1 to 6, / *Clin Mícrobiol* 41:3060-306.3, 2003.

Schulin T et al: Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials in vitro, *Antimicrob Agents Chemother* 42:1520-1523,1998.

Sopeña N et al: Factors related to persistence of *Legionella* urinary antigen excretion in patients with legionnaires' disease, *EurJClin Mícrobiol Infecí Dis* 21:845-848, 2002.

StoutJ,YuV:Legionellosis,N fingí/Med 337:681-687, 1997.



Otros bacilos gramnegativos

Los capítulos anteriores no han descrito algunos de los bacilos gramnegativos de importancia médica que constituyen el objetivo de este capítulo (cuadro 39-1).

Bartonella

Al igual que ha ocurrido con muchos grupos de bacterias estudiados en los años recientes, el análisis del gen del ácido desoxirribonucleico (ARN) ribosómico 16S ha llevado a la reorganización del género *Bartonella.* El género incluye 16 especies; sin embargo, los estudios genómicos más detallados han señalado que *Bartonella baálliformis* carece de relación alguna con muchas de las especies pertenecientes a este género en la actualidad. Por consiguiente, es probable que se produzca una nueva reorganización del género. Las especies de *Bartonella* son bacilos gramnegativos pequeños (0,3 a 0,5 x 1 a 1,7 um), aerobios y con unos requerimientos de crecimiento exigentes. Aunque los microorganismos pueden crecer en medios de agar enriquecidos con sangre, se necesita para su recuperación inicial una incubación prolongada (1 a 6 semanas) en una atmósfera húmeda a 3 7 °C y complementada con dióxido de carbono.

Los miembros del género *Bartonella* se encuentran en una gran variedad de reservorios animales, y están presentes de forma característica sin indicios de enfermedad. Los vectores insectos se han visto implicados en infecciones en el ser humano. Debido a que los microorganismos de *Bartonella* no producen enfermedad en otros organismos anfitriones, no se dispone de ningún modelo animal para el estudio de la patogenia de estas infecciones.

B. bacilliformis, la especie inicial del género, es responsable de la bartonelosis, una enfermedad aguda febril que consiste en una anemia grave **(fiebre de Oroya),** seguida de una forma cutánea crónica **(verruga).** La bartonelosis se restringe a Perú, Ecuador y Colombia, las regiones endémicas del díptero *Phlebotomus.* Después de la picadura por un díptero infectado, las bacterias entran en la sangre, se multiplican y penetran en los hematíes. Este proceso aumenta la fragilidad de las células infectadas y facilita su eliminación por el sistema reticuloendotelial, lo que da lugar a una anemia aguda. También son frecuentes las mialgias, las artralgias y la cefalea. Esta fase de la enfermedad termina con el desarrollo de la inmunidad humoral. En el estadio crónico de la bartonelosis aparecen unos nodulos cutáneos de 1 a 2 cm durante un período de 1 a 2 meses, que pueden persistir durante meses o años.

Bartonella quintana se describió inicialmente como el microorganismo que causaba la **fiebre de las trincheras** (fiebre de «cinco días»; cuadro 39-2), una enfermedad prevalente durante la Primera Guerra Mundial. La infección puede englobar desde un cuadro asintomático hasta una enfermedad grave y debilitante. De forma característica, los pacientes presentan cefaleas intensas, fiebre, astenia, y dolor en los huesos largos (especialmente en la tibia). La fiebre puede recurrir a intervalos de 5 días; de ahí el nombre de esta entidad. Aunque la fiebre de las trincheras no produce la muerte, la enfermedad puede ser muy grave. No se ha identificado ningún reservorio animal de esta enfermedad. De hecho, la enfermedad se propaga de persona a persona a través del piojo del cuerpo humano.

Más recientemente, *B. quintana* se ha asociado a la **angiomatosis bacilar** (figura 39-1), un trastorno vascular proliferativo que afecta fundamentalmente a pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), así como endocarditis subaguda a pacientes inmunocompetentes. La angiomatosis bacilar debida a *B. quintana* afecta principalmente a la piel, los tejidos subcutáneos y los huesos (en contraposición con la enfermedad por *Bartonella henselae).* Al igual que en la fiebre de las trincheras, el vector parece ser el piojo del cuerpo humano, y la enfermedad se restringe fundamentalmente a las personas «sin techo», cuya higiene personal es deficiente. El papel etiológico

CUADRO 39-1. Diversos bacilos gramnegativos con importancia médica

Microorganismo	Origen histórico
Bartonetla	*Bartonetla* recibe su nombre de Barton, quien efectuó la primera descripción de *B. bacilliformis*
B. bacilliformis	*bacillus,* varilla; *forma,* forma (en forma de varilla)
B. henselae	*hensel,* nombre derivado de D. M. Hensel, quien investigó acerca de este microorganismo
B. quintana	*quintana,* quinto (en referencia a la fiebre de cinco días)
Cardiobacteríum hominis	*cardia,* corazón; *bakterion,* pequeña varilla; *hominis,* del ser humano (pequeño bacilo presente en el corazón del ser humano; en referencia a la predilección de esta bacteria por la endocarditis en esta especie)
Capnocytophaga	*capno,* humo; *cytophaga,* comedor (literalmente quiere decir comedor de humo; hace referencia a la necesidad de dióxido de carbono para el desarrollo del microorganismo)
Streptobacillus moniliformis	*streptos,* retorcido o curvado; *bacillus,* varilla; *monile,* collar; *forma,* forma (bacilo retorcido en forma de collar; hace referencia a la morfología pleomorfa de estas bacterias)

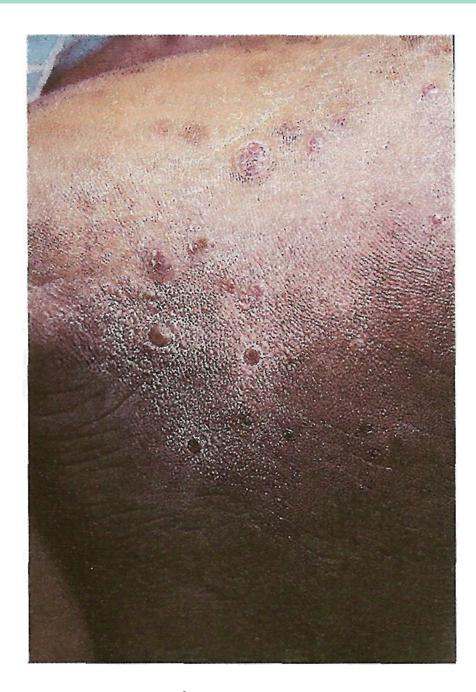


FIGURA 39-1. fesiones cutáneas de la angiomatosis bacilar producida por *Bartonetla henselae.* (Tomado de Cohén J, Powderly WG: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

de B. *quintana* y de otras especies de *Bartonella* en las endocarditis con cultivos negativos se basa en datos obtenidos por estudios epidemiológicos.

B. *henselae* es responsable también de la angiomatosis bacilar, pero afecta fundamentalmente a la piel, los ganglios linfáticos, o el hígado y el bazo **(peliosis hepática).** No se conocen las razones de esta diferente afinidad por los tejidos. *B. henselae* puede producir una endocarditis subaguda, al igual que B. *quintana.* Por último, B. *henselae* es responsable de la **enfermedad del** arañazo de gato. La enfermedad se adquiere tras la exposición a gatos (arañazos, mordiscos, contacto con las pulgas de los gatos). Típicamente, la enfermedad del arañazo de gato es una infección benigna en los niños que se caracteriza por adenopatías regionales crónicas de los ganglios linfáticos que drenan el lugar de contacto. Aunque se pueden observar bacilos en los tejidos linfáticos, el cultivo suele arrojar resultados negativos para el microorganismo. El diagnóstico definitivo se basa en la presentación característica y en los indicios serológicos de una infección reciente. Los cultivos carecen de valor, ya que el número de microorganismos presente en los tejidos es reducido como consecuencia de la fuerte reacción inmunitaria celular en los sujetos inmunocompetentes. Por el contrario, B. *henselae* se puede aislar de forma frecuencia a partir de la sangre procedente de pacientes con bacteriemia crónica cuando los cultivos se incuban durante, al menos, 3 semanas (figura 39-2).

CUADRO 39-2. Resúmenes clínicos

Bartonella quintana

Fiebre de las trincheras: la enfermedad se caracteriza por cefalea intensa, fiebre, debilidad y dolor en los huesos largos; la fiebre reaparece a intervalos de 5 días

Angiomatosis bacilar: enfermedad proliferativa vacular en sujetos inmunodeprimidos con afectación de la piel, los tejidos subcutáneos y los huesos

Endocarditis subaguda: infección leve, aunque progresiva, del endocardio

Bartonella henselae

Angiomatosis bacilar: al igual que la anterior, aunque afecta fundamentalmente a la piel, los ganglios linfáticos, o el hígado y el bazo

Endocarditis subaguda: igual que la anterior

Enfermedad del arañazo de gato: linfadenopatía regional crónica asociada a los arañazos de gato

Cardiobacteríum hominis

Infecciones oportunistas: diversas infecciones, como periodontitis, bacteriemia y endocarditis (por la especie termentadora disgónica 1 [DF-ID; heridas por mordedura de perros o gatos (por la especie DF-2)

Streptobacillus moniliformis

Fiebre por mordedura de rata: fiebre irregular, cefalea, escalofríos, mialgias y artralgias asociadas a la mordedura de un roedor; la faringitis y los vómitos se asocian a la exposición a las bacterias presentes en los alimentos o el agua.

« ••••••••• HMi

El tratamiento de las infecciones por *Bartonella* es complicado, porque se dispone de muy poca información acerca de la sensibilidad *in vitro* de los microorganismos. La enfermedad del arañazo de gato no parece responder al tratamiento antimicrobiano. La fiebre de las trincheras, la angiomatosis bacilar, la peliosis hepática y la endocarditis se pueden tratar con gentamicina, bien sola o combinada con eritromicina. Las cefalosporinas de amplio espectro parecen ser eficaces, y

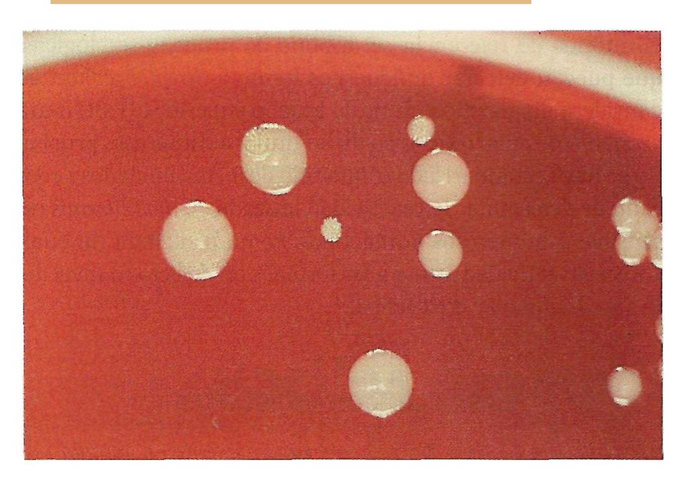


FIGURA 39-2. Colonias de *B. henselae* en placas de agar sangre; obsérvense las dos morfologías características de las colonias. (Tomado de Cohén J, Powderly WG: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

eritromicina y doxiciclina se han usado con buenos resultados iniciales, pero los antibióticos bacteriostáticos se asocian a una alta tasa de recidivas. Las penicilinas resistentes a penicilinasa, las cefalosporinas de primera generación y clindamicina no parecen ser eficaces in vitro. La incidencia de las infecciones por *Bartonella* en individuos infectados por el virus VIH se ha reducido como consecuencia de la utilización rutinaria de acitromicina o claritromicina como tratamiento profiláctico de la infección por *Mycobacterium avium* en este grupo de pacientes.

Cardiobacterium

Cardiobacterium hominis se llama así por la predilección de esta bacteria para producir endocarditis en el ser humano. Estas bacterias son bacilos gramnegativos pleomorfos inmóviles y de pequeño tamaño (1 x 1 a 2 um) que se desarrollan como anaerobios facultativos. Las bacterias son fermentadoras, indol y oxidasa-positivas, y catalasa-negativas. *C. hominis* está presente en las vías respiratorias superiores de casi el 70% de las personas sanas.

Aunque infrecuente, la endocarditis es la principal enfermedad producida por *C. hominis* en el ser humano. Es probable que muchas infecciones no se comuniquen o se queden sin diagnosticar debido a la baja capacidad de virulencia de este microorganismo y a su lento crecimiento *in vitro.* La mayoría de los pacientes con endocarditis por *C. hominis* presentan una enfermedad cardíaca subyacente, junto a antecedentes de una enfermedad bucal o de la realización de procedimientos dentales con anterioridad al desarrollo de los síntomas clínicos. Los microorganismos son capaces de entrar en el torrente circulatorio desde la bucofaringe, adherirse a los tejidos cardíacos dañados y posteriormente multiplicarse. El curso de la enfermedad es insidioso y subagudo; los afectados suelen presentar sintomatología (astenia, malestar y febrícula) durante varios meses antes de acudir al médico. Las complicaciones son infrecuentes, y suele lograrse una recuperación completa después de un tratamiento antibiótico apropiado.

El aislamiento de *C. hominis* a partir de hemocultivos confirma el diagnóstico de endocarditis. Este microorganismo crece lentamente en cultivo. La detección de su crecimiento requiere un período comprendido entre 1 y 2 semanas. *C. hominis* aparece en los caldos de cultivo en forma de agregados discretos que pueden pasar inadvertidos con facilidad. El microorganismo necesita unos valores elevados de dióxido de carbono y de humedad para crecer en los medios de agar, con la formación de colonias en punta de alfiler (1 mm) en agar sangre o en agar chocolate tras 3 días de incubación. Este microorganismo no se desarrolla en agar MacConkey ni en otros medios selectivos de agar que se usan para los bacilos gramanegativos. *C. hominis* se puede identificar con facilidad por sus propiedades de crecimiento, morfología microscópica y reactividad en las pruebas bioquímicas.

C. hominis es sensible a diversos antibióticos, y la mayoría de las infecciones se tratan con éxito con penicilina o ampicilina durante 2 a 6 semanas (aunque se han descrito cepas resistentes a penicilina). La endocarditis por *C. hominis* en pacientes con una patología cardíaca previa se previene mediante el mantenimiento de una buena higiene bucal y con el uso de profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales. Una penicilina de acción prolongada es una profilaxis eficaz, pero no se debe usar eritromicina, ya que *C. hominis* suele ser resistente a este antimicrobiano.

Capnocytophaga

Los miembros del género *Capnocytophaga* son bacilos gramnegativos filamentosos capaces de crecer de manera aerobia o anaerobia en presencia de dióxido de carbono. El género se subdivide en dos grupos: 1) fermentador disgónico 1 (DF-1), que engloba cinco especies, y 2) fermentador disgónico 2 (DF-2), dentro del cual se incluyen dos especies. Las cepas de DF-1 colonizan la bucofaringe humana y se asocian a periodontitis, bacteriemia y, rara vez, endocarditis. Las cepas de DF-2 colonizan la bucofaringe de los perros y se asocian a la infección por mordeduras.

Los pacientes sometidos a una esplenectomías o aquellos con una función hepática alterada (p. ej., cirrosis), pueden presentar una septicemia devastadora por *Capnocytophaga.* La mayoría de las infecciones por *Capnocytophaga* se pueden tratar con penicilinas, cefalosporinas o fluoroquinolonas; las cepas son típicamente resistentes a los aminoglucósidos.

Streptobacillus

Streptobacíllus moniliformis, el agente etiológico de la **fiebre por mordedura de rata,** es un bacilo gramnegativo delga-

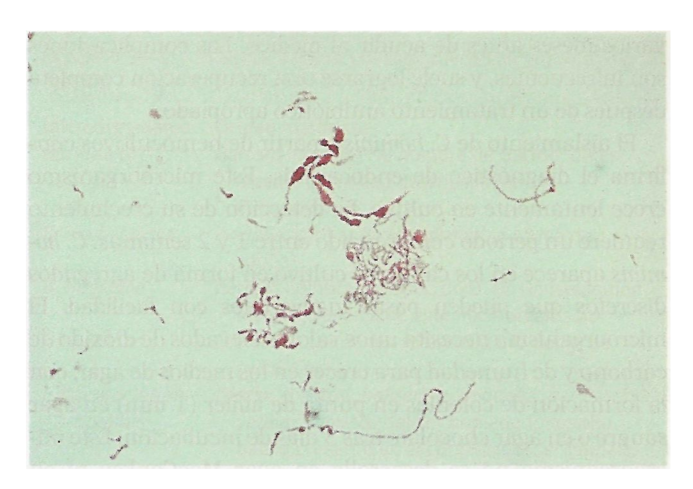


FIGURA39-3. Tinción de Gram de *Streptobacillus moniliformis.* Se ven las formas pleomorfas y los ensanchamientos bulbosos.

do y alargado (0,1 a 0,5 x 1 a 5 um), que se suele teñir mal y ser más pleomorfo en los cultivos más viejos. Se pueden ver granulos e hinchazones bulbosos que remedan una ristra de cuentas y se pueden observar filamentos de una gran longitud (ñgura 39-3).

Streptobacillus se encuentra en la nasofaringe de las ratas y de otros pequeños roedores, así como de forma transitoria en los animales que se alimentan de roedores (p. ej., perros, gatos). Los pavos expuestos a las ratas, y el agua y la leche contaminada, se han implicado también en las infecciones por *Streptobacillus.*

La infección del ser humano se contrae como consecuencia de la mordedura de un roedor (fiebre por mordedura de rata) o el consumo de alimentos o agua contaminada **(fiebre de Haverhill).** Tras un período de incubación comprendido entre 2 y 10 días, la enfermedad debuta con un comienzo agudo caracterizado por fiebre irregular, cefalea, escalofríos, mialgias y artralgia. Unos dias después aparece un exantema maculopapular. En ausencia de tratamiento se pueden observar episodios recurrentes de cefaleas y artralgia, y complicaciones como carditis, meningitis, o neumonía. Los vómitos y la faringitis son característicos de la fiebre de Haverhill (la cual debe su nombre a Haverhill, Massachusetts, EE.UU., donde se describió la primera epidemia de esta entidad).

Se debe recoger sangre y líquido articular para aislar S. moniliformis. El microorganismo puede crecer en medios enriquecidos complementados con el 15% de sangre, el 20% de suero de caballo o de ternera, o el 5% de líquido ascítico. *S. moniliformis* es una especie de crecimiento lento cuyo aislamiento requiere 3 días. Cuando crece en un caldo de cultivo, aparecen como «burbujas»; en agar se ven pequeñas colonias redondeadas (formas con la pared celular defectuosa) con un aspecto típico de huevo frito. Es difícil identificar a los microorganismos debido a que son relativamente inactivos, aunque producen ácido a partir de la glucosa y de otros hidratos de carbono. El método más fiable de identificación de las cepas es la secuenciación del gen del ARNr 16S. En los laboratorios de referencia se dispone de pruebas serológicas que pueden detectar anticuerpos frente a *Streptobacillus.* Se considera diagnóstico un título igual o superior a 1:80 o un aumento de cuatro veces en dicho título, aunque esta prueba no se haya estandarizado o valorado de forma cuidadosa con el fin de determinar la reactividad cruzada. *S. moniliformis* es sensible a numerosos antibióticos, como penicilina (la cual carece de actividad frente a las formas con defectos a nivel de la pared celular) y doxiciclina.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una niña de 12 años previamente sana presentó un ganglio linfático inflamado que se hipertrofió de forma gradual. Una semana antes del inicio de la enfermedad había sufrido un arañazo mientras jugaba con un gatito. Su médico elaboró un diagnóstico de sospecha de enfermedad del arañazo de gato.

1. ¿Cuál es la prueba diagnóstica más sensible para confirmar este diagnóstico?
2. ¿Qué infecciones producen *Bartonella quintana* y *Bartonella henselae?* ¿En qué se diferencia la epidemiología de cada una de estas infecciones?
3. ¿Qué infección se debe a *Cardiobacteriuml* ¿Y a *Streptobacillus'?*

Bibliografía

Agan BK, Dolan MJ: Laboratory diagnosis of Bartonella infections, *Clin Lab Med* 22:937-962, 2002.

Anderson B, Neuman M: *Bartonella* spp. as emerging human pathogens, *ClinMicrobiolRev* 10:203-219,1997.

Koehler J et al: Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis, N Erigí *J Med* 337:1876-1883,1997.

Koehler J et al: Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever, Clin *Infecí Bis* 37:530-666, 2003.

La Scola B, Raoult D: Culture of *Bartonella quintana* and *Bario-nella henselae* from human samples: A 5-year experience (1993 to 1998), J Clin *Microbiol* 37:1899-1905, 1999.

Maurin M, Raoult D: *Bartonella (Rochaümaea) quintana* infections, Clin *Microbiol Rev* 9:273-292, 1996.

Metzkor-Cotter E et al: Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease, Clin Infecí Dis 37:1149-1154, 2003.

Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson B: The role of the host immune response in pathogenesis of *Bartonella henselae, DNA CellBiol*22:431-440, 2003.

Spach D et al: *Bartonella (Rochaümaea)* species as a cause of apparent "culture-negative" endocarditis, *Clin Infecí Bis* 20:1044-1047,1995.

Wormser GP, Bottone EJ: *Cardiobacterium hominis:* Review of microbiologic and clinical features, *Rev Infecí Bis* 5:680-691, 1983.

Zeaiter Z et al: Phylogenetic classification of *Bartonella* species by comparing groEL sequences, *Intl J System* Evo/ *Microbiol* 52:165-171,2002.

CAPÍTULO 40

Bacilos grampositivos anaerobios formadores de esporas

Durante mucho tiempo, el grupo de bacilos grampositivos anaerobios capaces de formar esporas se ha englobado en el género *Clostridium*. Este género se define por los cuatro rasgos siguientes: 1) presencia de endoporas; 2) metabolismo anaerobio estricto; 3) incapacidad de reducir sulfato a sulfito, y 4) pared celular grampositiva. Incluso al aplicar este sistema general de clasificación, algunas especies del género dotadas de importancia médica se pueden clasificar de forma incorrecta. Rara vez se logra demostrar la presencia de esporas en el caso de algunas especies *(Clostridium perfringens, Clostridium ramosum)*, otras especies son aerotolerantes y son capaces de crecer en medios de agar expuestos a aire (como *Clostridium tertium, Clostridium histolyticum)*, y algunos clostridios se tiñen de manera constante como gramnegativos (p. ej., *Clostridium ramosum, Clostridium clostridioforme)*. El método tradicional para clasificar a una cepa en el género *Clostridium* se basaba en la combinación de pruebas diagnósticas, que incluían la demostración de esporas, el crecimiento óptimo en condiciones anaerobias, un patrón complejo de reacciones bioquímicas y la detección de ácidos grasos volátiles característicos mediante cromatografía gaseosa. Con estos procedimientos se han definido 177 especies. Por fortuna, la mayoría de las cepas con significación clínica se encuentran dentro de unas pocas especies (tabla 40-1). No debería sorprender que el uso de las técnicas de secuenciación genética haya provocado la reorganización de este heterogéneo grupo de microorganismos en distintos conjuntos que deberían representar nuevos géneros. No obstante, debido a que la reclasificación de estos anaerobios formadores de esporas no ha finalizado aún y no disfruta de una aceptación generalizada, la organización convencional de estas bacterias en el género *Clostridium* es la que se utiliza en este capítulo.

Los microorganismos son ubicuos en el suelo, el agua y las aguas residuales, y forman parte de la flora microbiana normal del aparato digestivo de los animales y el ser humano. La mayor parte de clostridios son saprofitos inocuos, pero algunos son patógenos del ser humano bien conocidos con unos antecedentes comprobados de producción de enfermedades, como el **tétanos** *(C. tetani)*, el **botulismo** *(Clostridium botulinum, Clostridium barata, Clostridium butyricum)*, mionecrosis o **gangrena gaseosa** *(C. perfringens, Clostridium novyi, Clostridium septicum, C. histolyticum)* y diarrea y colitis asociadas a antibióticos *(Clostridium difficile)*. Casi todas las infecciones observadas en la actualidad corresponden a infecciones de la piel y partes blandas, intoxicaciones alimentarias, diarrea y colitis asociadas a antibióticos. La importante capacidad patógena de los clostridios se puede atribuir a las siguientes características: 1) la capacidad para sobrevivir en condiciones ambientales adversas mediante la formación de esporas: 2) el rápido crecimiento en un ambiente enriquecido y privado de oxígeno, y 3) la síntesis de numerosas toxinas histolíticas, enterotoxinas y neurotoxinas. Este capítulo describe seis patógenos frecuentes o importantes para el ser humano pertenecientes a este género (cuadro 40-1).

Clostridium perfringens (cuadro 40-2)

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

C. *perfringens* se puede asociar a una mera colonización, o bien causar una enfermedad que ponga en peligro la vida. C. *perfringens* es un bacilo grampositivo rectangular de gran tamaño (0,6 a 2,4 x 1,3 a 19 μm) (figura 40-1), que rara vez forma esporas, ya sea en condiciones *in vivo* o tras su cultivo *in vitro*. Este microorganismo es uno de los pocos clostridios inmóviles, y es característico su rápido desarrollo en los medios de laboratorio (lo que recuerda al crecimiento de los microorganismos móviles) (figura 40-2). Este microorganismo crece rápidamente en los tejidos y en los cultivos, es hemolítico y activo desde el punto de vista metabólico, características que hacen posible su rápida identificación en el laboratorio. La síntesis de una o más de las principales toxinas letales por C. *per-*

TABLA 40-1. Clostridios patógenos y sus enfermedades humanas asociadas*

Especies	Enfermedad humana	Frecuencia
C. difficile	Diarrea asociada a antibióticos, colitis seudomembranosa	Frecuente
C. perfríngens	Infecciones de los tejidos blandos (p. ej., celulitis, miositis supurativa, mionecrosis o gangrena gaseosa), intoxicación alimentaria, enteritis necrosante, septicemia	Frecuente
C. septicum	Gangrena gaseosa, septicemia	Infrecuente
C. botuínum	Botulismo	Infrecuente
C. tetani	Tétanos	Infrecuente
C. tertium	Infecciones oportunistas	Infrecuente
C. baratii	Botulismo	Rara
C. butyrícum	Botulismo	Rara
C. clostrídioforme	infecciones oportunistas	Rara
C. histolyticum	Gangrena gaseosa	Rara
C. innocuum	Infecciones oportunistas	Rara
C. novyi	Gangrena gaseosa	Rara
C. sordeltii	Gangrena gaseosa	Rara
C. sporogenes	Infecciones oportunistas	Rara

*0tras especies de clostridio se han asociado con enfermedad humana, pero lo han hecho fundamentalmente como patógenos oportunistas. Además, algunas especies (p. ej., *C. clostrídioforme, C. innocuum, C. ramosum)* se aislan con frecuencia pero rara vez se asocian con enfermedad.

CUADRO 40-1. Clostridios importantes

Microorganismos	Origen histórico
Clostrídium	*closter,* huso
C. botuínum	*botulus,* salchicha (el primer brote de importancia se asoció a una salchicha insuficientemente ahumada)
C. difficile	*difficile,* difícil (difícil de aislar y crecer; en referencia a la extrema sensibilidad al oxígeno de este microorganismo)
C. perfríngens	*perfríngens,* que atraviesa (asociado a una necrosis de gran invasividad)
C. septicum	*septicum,* putrefactor (asociado a septicemia y una elevada mortalidad)
C. tertium	*tertium,* tercero (tradicionalmente, el tercer anaerobio aislado con una frecuencia mayor a partir de las heridas de guerra)
C. tetani	*tetani,* relacionado con la tensión (la enfermedad causada por este microorganismo se caracteriza por los espasmos musculares)

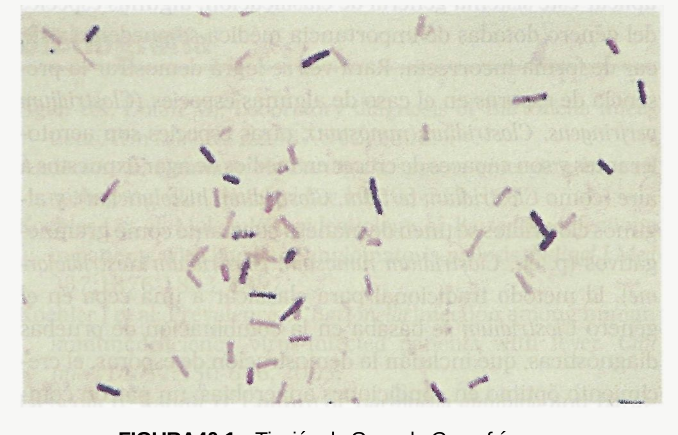


FIGURA40-1. Tinción de Gram de *C. perfríngens.*

fringens (toxinas alfa [a], beta [(3], épsilon [e] e iota [i]) se utiliza para subdividir a las cepas en cinco tipos (de A a E; tabla 40-2). El tipo A de C. *perfríngens* es el que produce la mayoría de las infecciones en EE.UU.

PATOGENIA E INMUNIDAD

C. *perfríngens* puede producir un amplio espectro de enfermedades, desde una gastroenteritis de resolución espontánea hasta un destrucción devastadora de los tejidos (p. ej., mionecrosis por clostridio) que se asocia con una mortalidad muy elevada, aunque los pacientes reciban tratamiento precoz. Este potencial patogénico se atribuye fundamentalmente a, al menos, 12 toxinas y enzimas sintetizadas por este microorganismo (tabla 40-3). La **toxina a,** la toxina más importante y la que producen los cinco tipos tipos de *C. perfríngens,* es una lecitinasa (fosfolipasa C, figura 40-3) capaz de lisar hematíes, plaquetas, leucocitos y células endoteliales. Esta toxina provoca una hemolisis masiva junto a un incremento de la permeabilidad vascular y de la hemorragia (la cual se ve potenciada por la destrucción de las plaquetas), destrucción tisular (como la que se ve en la mionecrosis), toxicidad hepática y disfunción miocárdica (bradicardia, hipotensión). Las mayores cantidades de toxina a se producen por C. *perfríngens* tipo A. La **toxina |3** es la responsable de la estasia intesti-

CUADRO 40-2. Resumen de las infecciones por *C. perfringens*

Fisiología y estructura:
Bacilos grampositivos grandes y rectangulares
Forma esporas pero rara vez se ven en las muestras clínicas o en los cultivos
Se replica rápidamente, por lo que se ven grandes colonias en expansión al primer día de cultivo; «doble zona» de hemólisis con agar sangre (debido a las toxinas α y θ)
Produce muchas toxinas y enzimas hemolíticas, por lo que no se ven leucocitos en las muestras clínicas teñidas con Gram
Produce lecitinasa (fosfolipasa C)
Se subdivide en 5 tipos (A-E), según la producción de toxina (véase tabla 40-2)

Virulencia:
Véase tabla 40-3

Epidemiología:
Ubicuos; presentes en la tierra, el agua y el tracto intestinal de los humanos y de los animales
El tipo A es el responsable de la mayoría de las infecciones en el ser humano (también es el único tipo capaz de sobrevivir en la tierra)
La enfermedad sigue a la exposición exógena o endógena

Enfermedades:
Véase cuadro 40-3

Diagnóstico:
Se ven formas características en la tinción de Gram
Crece rápidamente en cultivo

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento rápido es primordial en las infecciones graves
Las infecciones sistémicas requieren un desbridamiento quirúrgico y un tratamiento con dosis elevadas de penicilina; el antisuero contra la toxina α no se utiliza en la actualidad, y no está probado el valor del tratamiento con oxígeno hiperbárico
El tratamiento de las infecciones localizadas es el desbridamiento y la penicilina
El tratamiento de las intoxicaciones alimentarias es sintomático
El cuidado adecuado de las heridas y el uso racional de la profilaxis antibiótica previenen la mayoría de las infecciones

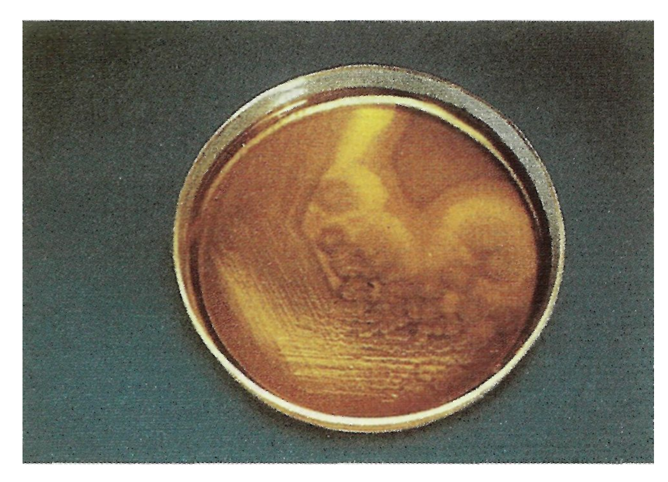


FIGURA 40-2. Crecimiento de *C. perfringens* en agar sangre de cordero. Véanse las colonias planas que crecen rápidamente y la actividad hemolítica del microorganismo. *Clostrídium perfringens* se puede identificar de manera preliminar por el hallazgo de una zona de hemolisis completa (producida por la toxina 8) y una zona más amplia de hemolisis parcial (producida por la toxina *a),* en combinación con la morfología microscópica característica.



FIGURA 40-3. Crecimiento de *Clostrídium perfringens* en agar con yema de huevo. La toxina a (lecitinasa) hidroliza los fosfolípidos en el suero y en la yema de huevo, produciendo un precipitado opaco *(derecha).* Este precipitado no se observa cuando el microorganismo crece en presencia de anticuerpos contra la toxina *(izquierda).* Esta reacción (reacción de Nagler) es característica de C. *perfringens.*

nal, la destrucción de la mucosa con formación de lesiones necróticas y la evolución a una enteritis necrosante **(enteritis necrosante). La toxina 8,** una protoxina, se activa por la tripsina y aumenta la permeabilidad vascular de la pared del tubo digestivo. La **toxina i,** la cuarta toxina letal que produce *C. perfringens* de tipo E, tiene una actividad necrosante y aumenta la permeabilidad vascular.

TABLA 40-2. Distribución de las toxinas letales en los tipos A-E de *C. perfringens*

Tipo	Toxinas letales			
	Alfa	Beta	Épsilon	Iota
A	+	–	–	–
B	+	+	+	–
C	+	+	–	–
D	+	–	+	–
E	+	–	–	+

La **enterotoxina** de C. *perfringens* es sintetizada principalmente por las cepas A. La toxina es termolábil y sensible a la pronasa. La exposición a tripsina triplica la actividad tóxica. La enterotoxina se produce durante la fase de transición desde las células vegetativas hasta las esporas, y se libera junto a las nuevas esporas cuando las células están sometidas a las fases finales de la formación de estas **(esporulación).** Las condiciones alcalinas del intestino delgado estimulan la esporulación. La enterotoxina liberada se une a los receptores de la membrana con borde en cepillo del epitelio del intestino

TABLA 40-3. Factores de virulencia asociados a *Clostrídium perfringens*

Factores de virulencia	Actividad biológica
Toxina a	Toxina letal; fosfolipasa C (lecitinasa); aumenta la permeabilidad vascular; hemolisina; produce actividad necrosante
Toxina p	Toxina letal; actividad necrosante
Toxina e	Toxina letal; permeasa
Toxina i	Toxina letal binaria; actividad necrosante; ribosilación difosfato de adenosina (ADP)
Toxina 8	Hemolisina
Toxina 9	Hemolisina termolábil y lábil al oxígeno; citolítica
Toxina K	Colagenasa; gelatinasa; actividad necrosante
Toxina *X*	Proteasa
Toxina u,	Hialuronidasa
Toxina v	Desoxirribonucleasa; hemolisina; actividad necrosante
Enterotoxina	Altera la permeabilidad de la membrana (citotóxica, enterotóxica)
Neuraminidasa	Altera los receptores de los gangliosidos de la superficie celular; facilita la trombosis capilar



FIGURA 40-4. Celulitis por clostridio. Los clostridios se pueden introducir en los tejidos durante la cirugía o por una herida traumática. El paciente había sufrido una fractura abierta de la tibia. Cinco días después de la lesión, la piel se decoloró y se formaron ampollas y necrosis. Había un exudado serosanguinolento y gas subcutáneo, pero no había indicios de necrosis muscular. El paciente tuvo una recuperación sin incidencias. (De Lambert H, Farrar W, editors: *Infectious diseases illustrated,* London, 1982, Gower.)

delgado en el íleon (fundamentalmente) y en el yeyuno, pero no en el duodeno. La inserción de la toxina en la membrana celular modifica su estructura y conlleva una alteración de la permeabilidad de membrana y la pérdida de líquidos e iones. Por otra parte, la enterotoxina actúa como un superantígeno que estimula la actividad de los linfocitos T. Los anticuerpos frente a la enterotoxina, que indican una exposición previa, se encuentran con frecuencia en adultos, pero no confieren protección alguna. La actividad de otras toxinas y enzimas sintetizadas por *C. perfringens* se resume en la tabla 40-3.

EPIDEMIOLOGÍA

C. perfringens tipo A habita con frecuencia en el aparato digestivo del ser humano y de los animales, y tiene una amplia distribución en la naturaleza, fundamentalmente en el suelo y en el agua contaminadas por heces (véase cuadro 40-2). Las esporas se forman en condiciones ambientales adversas y pueden sobrevivir durante períodos de tiempo prolongados. Las cepas de los tipos B a E no sobreviven en el suelo, pero pueden colonizar el aparato digestivo de los animales y algunas veces del ser humano. C. *perfringens* tipo A origina la mayoría de las infecciones en el ser humano, incluyendo las infecciones de partes blandas, las intoxicaciones alimentarias y la septicemia primaria. *Clostrídium perfringens* tipo C es el agente etiológico de una de las infecciones más importantes en el ser humano, la **enteritis necrosante.**

i - -*.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 40-3)

Infecciones de partes blandas

Las infecciones de partes blandas producidas por *C. perfringens* se subdividen en: 1) celulitis; 2) fascitis o miositis supurativa, y 3) mionecrosis o gangrena gasesosa. Las especies de clostridios pueden colonizar las heridas y la piel sin consecuencias clínicas. De hecho, la mayoría de las cepas de *C. perfringens* y de otras especies de clostridios aisladas en cultivos de las heridas no tienen significación clínica. Sin embargo, estos microorganismos pueden iniciar también en partes blandas una **celulitis** (figura 40-4) con formación de gas. Este proceso puede evolucionar a una **miositis supurativa** que se caracteriza

CUADRO 40-3. Gostridios: resúmenes clínicos

Clostridium perfringens

Infecciones de partes blandas

Celulitis: edema localizado y eritema con formación de gas en partes blandas; generalmente es indoloro

Miosítis supurativa: acumulación de pus (supuración) en los planos musculares sin necrosis muscular ni síntomas sistémicos

Mionecrosis: destrucción rápida dolorosa de tejido muscular; diseminación sistémica con mortalidad elevada

Gastroenteritis

Intoxicación alimentaria: inicio rápido de espasmos musculares y diarrea acuosa en ausencia de fiebre, náuseas o vómitos; duración corta y resolución espontánea

Enteritis necrosante: destrucción necrosante aguda del yeyuno con dolor abdominal, vómitos, diarrea sanguinolenta y peritonitis

Clostridium tetani

Tétanos generalizado: espasmos musculares generalizados y afectación del sistema nervioso autónomo en la enfermedad grave (p. ej., arritmias cardíacas, fluctuaciones de la tensión arterial, sudoración profusa, deshidratación)

Tétanos localizado: espasmos musculares limitados a un área localizada de infección primaria

Tétanos neonatal: infección neonatal que afecta principalmente al muñón umbilical; mortalidad muy elevada

Clostridium botulinum

Botulismo alimentario: cursa con visión borrosa, xerostomia, estreñimiento y dolor abdominal; evoluciona a debilidad bilateral descendente de los músculos periféricos con parálisis flaccida

Botulismo infantil: síntomas iniciales inespecíficos (p. ej., estreñimiento, llanto débil, retraso de crecimiento) que evoluciona a parálisis flaccida y parada cardiorrespiratoria

Botulismo de las heridas: las manifestaciones clínicas son idénticas a las de la enfermedad alimentaria, si bien el período de incubación es más prolongado y se caracteriza por un número menor de síntomas digestivos

Botulismo por inhalación: la exposición por inhalación a la toxina del botulismo debería provocar un inicio súbito de la sintomatología (parálisis ñáccida, insuficiencia pulmonar) y una elevada mortalidad

Clostridium difficile

Diarrea asociada a antibióticos: suele aparecer una diarrea aguda entre 5 y 10 días después del comienzo del tratamiento antibiótico (en especial, con clindamicína, penicilinas y cefalosporinas); puede ser breve y desaparecer de manera espontánea o bien presentar una evolución más prolongada

Colitis seudomembranosa: la forma más grave de enfermedad por *C. difficile* con diarrea profusa, espasmos abdominales y fiebre; se observan placas blanquecinas (seudomembranas) sobre tejido colónico intacto en la colonoscopia

por la acumulación de pus en los planos musculares, pero no hay necrosis muscular ni síntomas sistémicos.

La **mionecrosis por clostridio** es una enfermedad que pone en peligro la vida e ilustra el gran potencial de virulencia de los clostridios histotóxicos. El inicio de la enfermedad, caracterizado por un intenso dolor, se suele desarrollar a lo largo de la semana siguiente a la introducción de los clostridios en un tejido como consecuencia de un traumatismo o una intervención quirúrgica. Este inicio se ve pronto seguido por una extensa necrosis muscular, *shock*, insuficiencia renal y muerte, generalmente durante los dos siguientes al comienzo del cuadro. El examen macroscópico del músculo muestra tejidos necróticos des vitalizados. El gas que se ve en los tejidos está producido por la actividad metabólica de las bacterias que se dividen rápidamente (de ahí el nombre de gangrena gaseosa). El examen microscópico pone de manifiesto la presencia de un gran número de bacilos grampositivos rectangulares en ausencia de células inflamatorias (debido a la lisis causada por las toxinas sintetizadas por los clostridios). Las toxinas de los clostridios originan habitualmente hemolisis y sangrado importantes. En la mayor parte de los casos, la mionecrosis por clostridios se debe a la infección por *C. perfringens*, aunque otras especies pueden relacionarse también esta enfermedad (p. ej., C. *septicum, C. histolyticum* y *C. novyi).*

Intoxicaciones alimentarias

Las **intoxicaciones alimentarias por clostridio,** una intoxicación relativamente frecuente pero que en muchas ocasiones se pasan por alto, se caracteriza por: 1) un período de incubación corto (de 8 a 24 horas); 2) una presentación clínica que incluye espasmos abdominales y diarrea acuosa, pero que no cursa con fiebre, náuseas ni vómitos, y 3) una evolución clínica de duración comprendida entre 24 y 48 horas. La enfermedad es consecuencia del consumo de productos cárnicos (como ternera, pollo y pavo) contaminados por un gran número de células (10^8 a 10^9 microorganismos) de *C. perfringens* tipo A. El mantenimiento de alimentos contaminados por debajo de 60 °C (la temperatura óptima corresponde a 46 °C) posibilita la germinación de las esporas que han sobrevivido al proceso de cocinado y su posterior multiplicación hasta alcanzar unas elevadas concentraciones. La refrigeración de los alimentos después de su preparación evita la síntesis de la enterotoxina. Por otro lado, el recalentamiento de los alimentos destruye la enterotoxina termolábil.

Enteritis necrosante

La **enteritis necrosante** es un proceso necrosante agudo infrecuente que afecta al yeyuno y se caracteriza por un dolor abdominal agudo, vómitos, diarrea sanguinolenta, úlcera del intestino delgado, y perforación de la pared intestinal, lo que origina peritonitis y *shock.* La mortalidad de los pacientes afectados por esta infección se acerca al 50%. *C. perfringens* tipo C productor de toxina |3 es el agente etiológico de esta entidad. La enteritis necrosante es más frecuente en Nueva Guinea-Papúa, aunque se describen casos esporádicos en otros

países. Se asocia al consumo de carne de cerdo poco hecha acompañada de batata, la cual contiene un inhibidor termorresistente de la tripsina. Este inhibidor proteje a la toxina p frente a su inactivación por la tripsina. Otros factores de riesgo de la enfermedad son la exposición a un gran número de microorganismos y la malnutrición (con pérdida de la actividad proteolítica que inactiva la enterotoxina).

Septicemia

El aislamiento de C. *perfringens* o de otras especies de clostridios de los hemocultivos constituye un motivo de alarma. Sin embargo, más de la mitad de las cepas carecen de significación clínica, representando una bacteriemia transitoria, o con más frecuencia, la contaminación del cultivo por clostridios que colonizan la piel. El significado de cada aislamiento se debe valorar en el contexto de otros hallazgos clínicos. Cuando se aisla C. *perfringens* a partir de la sangre de un sujeto con una infección significativa (com mionecrosis, enteritis necrosante), el microorganismo suele asociarse a una hemolisis masiva.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El laboratorio se limita a desempeñar un papel de confirmación en el diagnóstico de las infecciones de partes blandas por clostridios debido a que el tratamiento se debe instaurar inmediatamente. La detección al microscopio de bacilos grampositivos en las muestras clínicas, generalmente en ausencia de leucocitos, puede ser un hallazgo muy útil como consecuencia de la característica morfología de estos microorganismos. El cultivo de estas bacterias anaerobias también resulta relativamente sencillo; *C. perfringens* se puede detectar en los medios de cultivo sencillos tras un período de incubación de un día o menos. En condiciones adecuadas, C. *perfringens* se puede dividir cada 8 o 10 minutos, por lo que su crecimiento en los medios de agar y en los caldos de hemocultivo se puede detectar después de una incubación de sólo unas horas. La implicación de *C. perfringens* en una intoxicación alimentaria se demuestra mediante el aislamiento de más de 10^5 microorganismos por gramo de alimento, o más de 10^6 bacterias por gramo de heces recogidas el primer día siguiente al inicio de la enfermedad. Se han desarrollado inmunoanálisis para la detección de la enterotoxina en las muestras fecales, aunque habitualmente no se empleen cultivos ni inmunoanálisis en los laboratorios clínicos para el diagnóstico de esta infección.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las infecciones de partes blandas asociadas a C. *perfringens*, como la miositis supurativa y la mionecrosis, se deben tratar de manera agresiva mediante intervenciones de desbridamiento quirúrgico y altas dosis de penicilina. El tratamiento con oxígeno hiperbárico se ha usado en el tratamiento de estas infecciones, aunque sus resultados no son concluyentes. El tratamiento con antisuero frente a la toxina a no ha tenido éxito y no se lleva a cabo en la actualidad. A pesar de todos los esfuerzos terapéuticos, el pronóstico de los pacientes con estas enfermedades es desfavorable y su mortalidad comprende entre un 40% y un 100%. Las enfermedades menos graves y localizadas se pueden tratar con éxito mediante la administración de penicilina.

No es necesario el tratamiento antibiótico en las intoxicaciones alimentarias por clostridos, ya que se trata de un proceso de resolución espontánea (p. ej., la diarrea elimina las bacterias del tubo digestivo y la microflora intestinal normal vuelve a establecerse por sí sola).

La prevención y el control de las infecciones por C. *perfringens* son complicados como consecuencia de la distribución ubicua de estos microorganismos. La enfermedad requiere la introducción de los clostridios en tejidos desvitalizados y el mantenimiento de un ambiente anaerobio favorable para el crecimiento bacteriano. Por tanto, el cuidado adecuado de las heridas y el uso racional de la profilaxis antibiótica pueden ser muy importantes en la prevención de la mayor parte de las infecciones.

Clostridium tetani

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

C. *tetani* es un bacilo esporulador móvil de gran tamaño (0,5 a 1,7 x 2,1 a 18,1 (mm). El microorganismo produce esporas terminales redondeadas que le dan el aspecto de una baqueta (figura 40-5). Al contrario que *C. perfringens, C. tetani* tiene dificultades para crecer debido a su gran sensibilidad a la toxici-

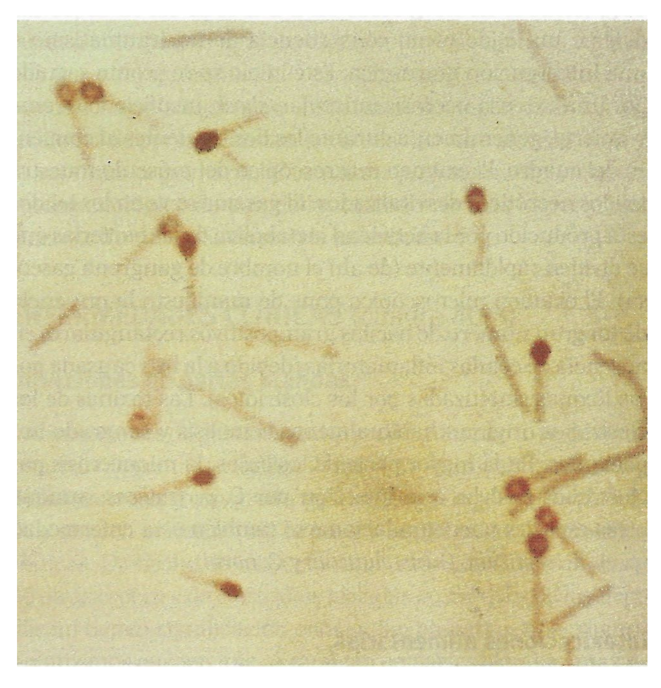


FIGURA 40-5. Tinción de Gram de *Clostrídium tetani.* Obsérvense las esporas terminales.

dad del oxígeno y, cuando se detecta su desarrollo en medios de agar, aparece generalmente formando una película sobre la superficie de los mismos en lugar de colonias discretas. Las bacterias tienen actividad proteolítica, aunque son incapaces de fermentar hidratos de carbono.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Aunque las células vegetativas de *C. tetani* mueren rápidamente cuando se exponen al oxígeno, la formación de esporas permite al microorganismo sobrevivir en las condiciones más adversas. De mayor significación es la producción de dos toxinas por *C. tetani,* una hemolisina lábil al oxígeno **(tetanolisina)** y una neurotoxina termolábil codificada por un plásmido **(tetanoespasmina).** El plásmido que porta el gen de la tetanoespasmina no es conjugativo, de modo que una cepa no toxigénica de *C. tetani* no se puede transformar en otra toxigénica. La tetanolisina está relacionada serológicamente con la estreptolisina O y las hemolisinas de C. *perfringens* y *histeria monocytogenes.* Sin embargo, se desconoce cuál es la significación clínica de esta enzima, ya que se inhibe con el oxígeno y el colesterol sérico.

La tetanoespasmina se produce durante la fase estacionaria de crecimiento, se libera cuando la célula se lisa y es responsable de las manifestaciones clínicas del tétanos. La tetanoespasmina (una toxina A-B) se sintetiza como un único péptido de 150.000 Da y se escinde en una subunidad ligera (cadena A) y en una subunidad pesada (cadena B) por una proteasa endógena cuando la célula libera la neurotoxina. Las dos cadenas permanecen unidas por un enlace disulfuro y por fuerzas no covalentes. El dominio de unión a hidratos de carbono de la cadena pesada (100.000 Da), la porción carboxiloterminal, se une a receptores específicos para el ácido siálico (p. ej., polisialogangliósidos) y otras glucoproteínas adyacentes en la superficie de las neuronas motoras. Las moléculas intactas de toxina se internalizan en vesículas endosomales y se transportan desde el axón neuronal hacia el soma de la neurona motora localizado en la médula espinal. En este compartimento, el endosoma se acidifica y provoca un cambio conformacional en el dominio N-terminal de la cadena pesada, lo que hace posible su inserción en la membrana endosomal y el paso de la cadena ligera de la toxina al citoplasma celular. La cadena pesada es una endopeptidasa de cinc que escinde algunas proteínas clave implicadas en el tráfico y la liberación de los neurotransmisores. En concreto, la tetanoespasmina inhibe ciertas proteínas que regulan la liberación de los neurotransmisores inhibidores glicina y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Ello comporta una actividad sináptica excitatoria carente de regulación en las neuronas motoras que provoca una **parálisis espástica.** La unión de la toxina es irreversible, por lo que la recuperación depende de la formación de nuevas terminales axonales. Se remite al lector interesado en una descripción detallada de la actividad de las neurotoxinas sintetizadas por C. *tetará* y *C. botulinum* a la revisión de Lally y cois, citada en la sección bibliográfica incluida al final de este capítulo.

EPIDEMIOLOGÍA

C. *tetani* es ubicuo. Se encuentra en el suelo fértil y coloniza de manera transitoria el aparato digestivo de muchos animales, como el ser humano (cuadro 40-4). Las formas vegetativas de C. *tetani* son muy sensibles a la toxicidad del oxígeno, pero los microorganismos forman esporas con facilidad y pueden sobrevivir en la naturaleza durante períodos prolongados. La enfermedad es relativamente infrecuente en EE.UU. debido a la alta incidencia de inmunidad que ha logrado la vacunación. Se describen menos de 40 casos cada año, y la enfermedad afecta principalmente a pacientes ancianos con una disminución de la inmunidad. Sin embargo, el tétanos origina

CUAÜKU 4U-4. Kesumen ae las infecciones por *uostnaium tetani*

Fisiología y estructura:
Bacilos grampositivos con esporas terminales prominentes (aspecto de palillo de tambor)
Anaerobio estricto (las células vegetativas son muy sensibles al oxígeno)
Difícil de aislar de las muestras clínicas

Virulencia:
Formación de esporas
Tetanoespasmina (neurotoxina termolábil; bloquea la liberación de neurotransmisores [p. ej., ácido gamma aminobutírico, glicina] en las sinapsis inhibitorias)
Tetanolisina (hemolisina termolábil de significado desconocido)

Epidemiología:
Ubicuo; las esporas se encuentran en la mayor parte de los suelos y pueden colonizar el tracto digestivo de los humanos y los animales
La exposición a las esporas es frecuente, pero la enfermedad es infrecuente, excepto en los países subdesarrollados donde se hace mal la vacunación y los cuidados médicos son inadecuados
El riesgo es mayor en las personas con una inmunidad inducida por la vacunación inadecuada; la enfermedad no induce inmunidad

Enfermedades:
Véase cuadro 40-3

Diagnóstico:
El diagnóstico se basa en la presentación clínica
La microscopía y el cultivo tienen una sensibilidad baja
Ni la toxina tetánica ni los anticuerpos se suelen detectar

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento requiere desbridamiento, terapia antibiótica (metronidazol), inmunización pasiva con antitoxina y vacunación con el toxoide tetánico
La prevención consiste en la vacunación, que son tres dosis de toxoide tetánico seguidas de dosis de recuerdo cada 10 años

todavía muchas muertes en países en vías de desarrollo donde no se dispone de vacunación o esta no se efectúa de una forma rigurosa. Se estima que ocurren más de 1 millón de casos cada año en todo el mundo, con una tasa de mortalidad comprendida entre un 30% y un 50%. Al menos la mitad de las muertes se registra en neonatos.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (véase cuadro 40-3)

El período de incubación del tétanos varía desde unos pocos días hasta semanas. La duración del período de incubación está directamente relacionada con la distancia de la herida primaria al sistema nervioso central.

El **tétanos generalizado** es la forma más frecuente. La afectación de los músculos maseteros *(trismus)* es el signo inicial en un gran número de pacientes. La sonrisa sardónica característica que resulta de la contracción mantenida de los músculos faciales se conoce como risa sardónica (figura 40-6). Otros signos precoces son el babeo, la sudoración, la irritabilidad y los espasmos persistentes de la espalda (opistótonos) (figura 40-7). El sistema nervioso autónomo está afectado en los pacientes con enfermedad más grave; los signos y síntomas incluyen arritmias cardíacas, fluctuaciones de la tensión arterial, sudoración profusa y deshidratación.



FIGURA 40-6. Espasmo facial y risa sardónica en un paciente con tétanos. (Tomado de Cohén J, Powderly WG: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

Otra forma de enfermedad por C. *tetará* es el **tétanos localizado,** en donde la enfermedad permanece confinada a la musculatura del lugar de la infección primaria. Una variante es el tétanos cefálico, en el que la localización primaria de la infección es la cabeza. Al contrario de lo que ocurre en los sujetos aquejados de tétanos localizado, el pronóstico del **tétanos cefálico** es muy desfavorable.

El **tétanos neonatal** *(tetanus neonatorum)* se asocia de forma característica a una infección inicial del muñón umbilical que progresa hasta generalizarse. La mortalidad infantil es superior al 90%, y hay trastornos del desarrollo en los supervivientes. Esta enfermedad se restringe de manera casi exclusiva a los países en vías de desarrollo.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico del tétanos, al igual que sucede con la mayoría de las enfermedades por clostridios, se elabora a partir de la presentación clínica. La detección microscópica de *C. tetará* o su recuperación a partir de un cultivo es útil, pero generalmente no permite establecer el diagnóstico. Los resultados de los cultivos únicamente son positivos en alrededor del 30% de los pacientes con tétanos, ya que la enfermedad se puede producir con un número relativamente pequeño de microorganismos y las bacterias de crecimiento lento se mueren rápidamente cuando se exponen al aire. En el paciente no se detecta la toxina o los anticuerpos dirigidos frente a la toxina debido a que se une con rapidez a las neuronas motoras para ser internalizada. Si se aisla un mi-



FIGURA 40-7. Un niño con tétanos y opistótonos, como resultado de los espasmos persistentes de los músculos de la espalda. (De Emond RT, Rowland HAK, Welsby P: *Colóur atlas of infectious diseases,* ed3, London, 1995, Wolfe.)

croorganismo del cultivo, la producción de toxina por la cepa así aislada se puede confirmar mediante la prueba de neutralización de la antitoxina tetánica en ratones (una técnica que tan sólo se lleva a cabo en laboratorios de referencia).

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La mortalidad asociada al tétanos ha disminuido de forma ininterrumpida a lo largo del siglo pasado como consecuencia, en gran medida, de la disminución de la incidencia del tétanos en EE.UU. La mortalidad más elevada se registra en los recién nacidos y en los sujetos en los que el período de incubación es inferior a 1 semana.

El tratamiento del tétanos requiere el desbridamiento de la herida primaria (la cual puede mostrar un aspecto inocuo), la administración de metronidazol, la vacunación pasiva con inmunoglobulina tetánica humana y la vacunación con el toxoide tetánico. El cuidado de las heridas y el tratamiento con metronidazol eliminan las bacterias vegetativas que sintetizan la toxina, y los anticuerpos antitoxina actúan al unirse a las moléculas libres de tetanoespasmina. El metronidazol y la penicilina tienen una actividad equivalente frente a C. *tetará;* sin embargo, la penicilina, al igual que la tetanoespasmina, inhibe la actividad del neurotransmisor GABA, por lo que no se debe emplear en individuos aquejados de esta enfermedad. La toxina unida a las terminaciones nerviosas se encuentra protegida frente a la acción de los anticuerpos. Por tanto, los efectos tóxicos se deben controlar sintomáticamente hasta restablecer la regulación de la transmisión sináptica. La vacunación con una serie de tres dosis de toxoide tetánico seguida de dosis de recuerdo cada 10 años es muy eficaz para prevenir el tétanos.

Clostrídium botulinum

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

C. botulinum, el agente etiológico del botulismo, engloba un grupo heterogéneo de bacilos anaerobios formadores de esporas, de tamaño grande (0,6 a 1,4 x 3 a 20,2 mn) y necesidades nutricionales exigentes. Estas bacterias se subdividen en cuatro subgrupos en función de sus propiedades fenotípicas y genéticas, y representan con claridad cuatro especies que tradicionalmente se han clasificado dentro de una única especie. Se han descrito siete toxinas botulínicas antigénicamente diferentes (de la A a la G); la enfermedad en el ser humano se asocia a los tipos A, B, E y F. La síntesis de toxinas se asocia a unos grupos determinados (tabla 40-4). Otras especies de clostridios son capaces de producir toxinas botulínicas, como *C. butyricum* (toxina tipo E), C. *baratii* (toxina tipo F) y *Clostrídium argentinense* (toxina tipo G). La enfermedad del ser humano rara vez se ha relacionado con *C. butyricum* y *C. baratii,* y no se ha demostrado de manera concluyente su asociación a *C. argentinense.*

TABLA 40-4. Clasificadori de *Clostrídium botulinum* y producción de toxinas

Grupo	Tipo de neurotoxina	Propiedades fenotípicas
1	A, B, F	Proteolíticas, sacarolíticas
11	B, E, F	No proteolíticas, sacarolíticas
III	C, D	Débilmente proteolíticas, sacarolíticas
IV	G	Débilmente proteolíticas, asacarolítlcas

PATOGENIA E INMUNIDAD

Al igual que sucede en el caso de la toxina del tétanos, la toxina fabricada por C. *botulinum* es una proteína precursora de 150.000 Ka formada por una pequeña subunidad (cadena ligera o cadena A) con actividad de endopeptidasa de cinc y una subunidad no toxigénica de gran tamaño (cadena pesada o cadena B). A diferencia de la neurotoxina del tétanos, la toxina de C. *botulinum* forma complejos con proteínas no tóxicas que protegen a la neurotoxina durante su estancia en el tubo digestivo (lo cual resulta innecesario para la toxina del tétanos). La porción carboxilo-terminal de la cadena pesada de la toxina botulínica se une a receptores específicos para el ácido siálico y para glucoproteínas (distintos de los ocupados por la tetanoespasmina) de la superficie de neuronas motoras y estimula la endocitosis de la molécula de la toxina. Asimismo, a diferencia de la tetanoespasmina, la neurotoxina de C. *botulinum* permanece en la zona de unión neuromuscular. La acidificación del endosoma estimula la liberación de la cadena ligera medida por la cadena pesada N-terminal. A continuación, la endopeptidasa de la toxina inactiva las proteínas que intervienen en la regulación de la acetilcolina, inhibiendo la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas periféricas. Puesto que la excitación del músculo precisa de la presencia de acetilcolina, la presentación clínica del botulismo es una **parálisis flaccida.** Como en el caso del tétanos, la recuperación de la función tras un episodio de botulismo exige la regeneración de las terminales neuronales.

EPIDEMIOLOGÍA

C. *botulinum* se suele aislar a partir del suelo y de las muestras de agua en todo el mundo (cuadro 40-5). En EE.UU., las cepas del tipo A se encuentran fundamentalmente en los terrenos neutros o alcalinos del oeste del río Misisipí; las cepas del tipo B se localizan principalmente en los suelos orgánicos ricos de la región oriental del país; y las cepas del tipo E se detectan solamente en los suelos húmedos. A pesar del frecuente aislamiento de C. *botulinum* a partir de muestras edáficas, la entidad es infrecuente en EE.UU.

Se han identificado las cuatro formas siguientes de botulismo: 1) la forma clásica o botulismo transmitido por los alimentos; 2) el botulismo del lactante; 3) el botulismo de las heridas,

UADRO 40-5. Resumen de las infecciones por Clo*stridium botulinum*

Fisiología y estructura:
Bacilo grampositivo esporulado
Anaerobio estricto (las células vegetativas son muy sensibles al oxígeno)
Requerimientos de crecimiento exigentes
Pueden producir una de las siete toxinas botulínicas diferentes (A-G)
Las cepas que se asocian con la enfermedad humana producen lipasa, digieren las proteínas de la leche, hidrolizan la gelatina y fermentan la glucosa

Virulencia:
Formación de esporas
Toxina botulínica (evita la liberación del neurotransmisor acetilcolina)
Toxina binaria

Epidemiología:
Ubicua; las esporas de *C. botulinum* se encuentran en el suelo en todo el mundo
Las enfermedades humanas se asocian con las toxinas A, B, E y F
Relativamente pocos casos de botulismo en EE.UU.
El botulismo del lactante es la forma más común de todas

Enfermedades:
Véase cuadro 40-3

Diagnóstico:
El botulismo se confirma mediante el aislamiento del microorganismo o mediante la detección de la toxina en los alimentos, en las heces o el suero del paciente

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento incluye la administración de metronidazol o penicilina, la antitoxina botulínica trivalente y la ventilación asistida
La germinación de las esporas en la comida se previene al mantener la comida a un pH ácido, con alto contenido de azúcar (p. ej., las conservas de fruta), o mediante el almacenamiento de los alimentos a 4 °C o menos
La toxina es termotábü, por lo que se puede destruir al calentar la comida durante 10 minutos a 60 °C-100°C
El botulismo del lactante se asocia con el consumo de alimentos contaminados (fundamentalmente de miel). Los lactantes menores de 1 año no deberían tomar miel o alimentos que la contengan

y 4) el botulismo por inhalación. En EE.UU. se observan anualmente menos de 30 casos de **botulismo alimentario;** la mayoría de los casos se asocia al consumo de conservas preparadas en casa (toxinas de los tipos A y B), y alguna vez lo hacen con el consumo de pescado en conserva (toxina tipo E). El alimento puede no parecer en mal estado, pero incluso sólo con probarlo puede producirse un cuadro clínico completo. El **botulismo del lactante** es más frecuente (aunque se describen menos de 100 casos cada año), y se ha asociado al consumo de alimentos (fundamentalmente de miel) contaminados por esporas de *C. botulinum*. La incidencia del **botulismo de las heridas** no se conoce, pero la enfermedad es muy rara. El **botulismo por inhalación** supone un destacado motivo de preocupación como consecuencia de la amenaza bioterrorista. La toxina del botulismo se ha concentrado para su diseminación en forma de partículas transportadas por el aire como arma biológica. Cuando se administra por esta vía, la enfermedad por inhalación se caracteriza por su rápido comienzo y su alta mortalidad.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (véase cuadro 40-3)

Botulismo alimentario

Los pacientes con botulismo transmitido por los alimentos suelen presentar un cuadro de debilidad y de mareo 1 o 2 días después del consumo del alimento contaminado. Los signos iniciales de la enfermedad incluyen visión borrosa y pupilas fijas y dilatadas, xerostomía (indicador de los efectos anticolinérgicos de la toxina), estreñimiento y dolor abdominal. No se observa fiebre. La debilidad bilateral descendente de los músculos periféricos se desarrolla en pacientes con enfermedad progresiva (parálisis flaccida), y la muerte se suele atribuir a la parálisis respiratoria. Los pacientes conservan la sensibilidad durante toda la enfermedad. A pesar del tratamiento agresivo, la enfermedad continúa su evolución como consecuencia de la unión irreversible de la neurotoxina, lo cual inhibe la liberación de los neurotransmisores excitatorios durante un período prolongado de tiempo. La recuperación completa de los afectados necesita muchas veces meses o años, o bien la regeneración de las terminaciones nerviosas afectadas vuelvan a crecer. La mortalidad de los pacientes con botulismo transmitido por los alimentos, que anteriormente se acercaba al 70%, se ha reducido al 10% debido al perfeccionamiento del tratamiento complementario, fundamentalmente en el abordaje de las complicaciones respiratorias.

Botulismo del lactante

El botulismo del lactante se describió por primera vez en 19 76 y actualmente constituye la forma más frecuente de botulismo en EE.UU. En contraposición con el botulismo alimentario, esta enfermedad se debe a la acción de una neurotoxina producida *in vivo* por las células *C. botulinum* que colonizan el aparato digestivo de los lactantes. Aunque los adultos están expuestos a estos microorganismos en la dieta, *C. botulinum* es incapaz de sobrevivir en su intestino. Sin embargo, en ausencia de microorganismos intestinales competidores, el patógeno se puede establecer en el aparato digestivo de los lactantes. Esta entidad afecta de forma característica a los niños menores de 1 año (sobre todo de edades comprendidas entre 1 y 6 meses), y los síntomas son inespecíficos en su fase inicial (p. ej., estreñimiento, llanto débil, o «dificultad para moverse»). Se puede desarro-

llar una enfermedad progresiva con parálisis flaccida e insuficiencia respiratoria; sin embargo, la mortalidad de los casos demostrados de botulismo del lactante es muy baja (l%-2%). Algunas muertes de niños que se atribuyen a otras causas (p. ej., síndrome de la muerte súbita del lactante) podrían deberse, en realidad, a casos de botulismo.

Botulismo de las heridas

Como su nombre indica, el botulismo de las heridas se desarrolla como consecuencia de la producción de toxina de *C. botulinum* en las heridas contaminadas. Aunque los síntomas de la enfermedad son idénticos a los de la infección transmitida por los alimentos, el período de incubación es generalmente más largo (4 días o más), y los síntomas del aparato digestivo son menos prominentes.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico clínico de botulismo se confirma tras el aislamiento del microorganismo en el laboratorio o la detección de la actividad de la toxina. La probabilidad de detectar la actividad de la toxina es mayor en las fases iniciales de la enfermedad. Se debe tratar de cultivar C. *botulinum* a partir de muestras de heces de los pacientes con enfermedad transmitida por los alimentos, y en los alimentos implicados, si se dispone de ellos. Ninguna prueba de detección de botulismo alimentario dispone de una sensibilidad mayor del 60%. Por el contrario, la toxina se detecta en el suero de más del 90% de los lactantes aquejados de botulismo.

El aislamiento de *C. botulinum* a partir de muestras contaminadas por otros microorganismos se puede potenciar mediante el calentamiento de la muestra durante 10 minutos a 80 °C con el propósito de destruir todas las células no costridiales. El cultivo de la muestra calentada en medios de cultivo anaerobios enriquecidos hace posible la germinación de las esporas termorresistentes de *C. botulinum.* Las cepas de *C. botulinum* que se asocian al botulismo humano se caracterizan por la producción de lipasa (aparece como una película iridiscente en las colonias que crecen en el agar de yema de huevo), así como por su capacidad para digerir las proteínas de la leche, hidrolizar la gelatina y fermentar la glucosa.

La demostración de la producción de toxina (la cual se suele llevar a cabo en los laboratorios de referencia) se debe hacer con un bioensayo de ratón. Este procedimiento consiste en la preparación de dos alícuotas de la cepa, mezclando una alícuota con la antitoxina, e inoculando intraperitonealmente cada una de las dos alícuotas en los animales. Si el tratamiento de la antitoxina confiere protección a los ratones, se confirma la actividad de la toxina. Se deben analizar muestras de los alimentos implicados, así como muestras de heces y del suero del paciente, con el fin de determinar la actividad de la toxina.

El diagnóstico del botulismo del lactante se confirma mediante: 1) el aislamiento de *C. botulinum* a partir de muestras de heces, o 2) la detección de actividad de la toxina en las heces o en el suero. El microorganismo se puede aislar de los coprocultivos en prácticamente todos los pacientes debido a que el estado de portador puede persistir durante muchos meses, incluso tras la recuperación del niño. El botulismo de las heridas se confirma por medio del aislamiento del microorganismo de las heridas o mediante la detección de la actividad de la toxina en el exudado de la herida o en el suero.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los pacientes con botulismo necesitan las siguientes medidas terapéuticas: 1) tratamiento ventilatorio de soporte adecuado; 2) eliminación del microorganismo del aparato digestivo mediante el uso de lavados gástricos y tratamiento con metronidazol o penicilina, y 3) la administración de la antitoxina botulínica trivalente frente a las toxinas A, B y E, la cual se une a las moléculas de toxina presentes en el torrente circulatorio. La ventilación adecuada es muy importante para disminuir la mortalidad. No se desarrollan concentraciones protectoras de anticuerpos después de la enfermedad, por lo que los pacientes son vulnerables a nuevas infecciones.

La enfermedad se previene mediante la destrucción de las esporas de los alimentos (casi imposible por razones prácticas), al evitar la germinación de las esporas (al mantener los alimentos en un pH ácido o almacenados a una temperatura de 4 °C o menos), o la destrucción de la toxina preformada (todas las toxinas del botulismo se inactivan al ser calentadas a una temperatura comprendida entre 60 °C y 100 °C durante 10 minutos). El botulismo infantil se ha asociado al consumo de miel contaminada por esporas de C. *botulinum*, por lo que los niños menores de 1 año no deberían consumir este producto.

Clostridium difficile

Hasta mediados de los años setenta no se consideró la importancia clínica de C. *difficile*. Este microorganismo rara vez se aislaba de los coprocultivos y se desconocía su función en la enfermedad del ser humano. Sin embargo, los estudios sistemáticos muestran ahora claramente que la toxina producida por *C. difficile* origina enfermedades gastrointestinales asociadas a antibióticos (cuadro 40-6) que comprenden desde una diarrea relativamente benigna y de resolución espontánea hasta una colitis seudomembranosa grave que pone en peligro la vida (figuras 40-8 y 40-9).

C. *difficile* sintetiza dos toxinas (tabla 40-5), una **enterotoxina** (toxina A) y una **citotoxina** (toxina B). La enterotoxina es quimiotáctica para los neutrófilos, con infiltración de polimorfonucleares en el íleon, lo que da lugar a la liberación de citocinas. Asimismo, la toxina A ejerce un efecto citopático que altera la unión intercelular estrecha, incrementa la permeabilidad de la pared intestinal, y una ulterior diarrea. La

CUADRO 40-6. Resumen de las infecciones por *Clostridium difficile*

Fisiología y estructura:
Bacilo grampositivo, formador de esporas
Anaerobio estricto (las células vegetativas son muy sensibles al oxígeno)

Virulencia:
Véase la tabla 40-4

Epidemiología:
El microorganismo es ubicuo
Coloniza el intestino de una pequeña proporción de individuos sanos (<5%)
La exposición a antibióticos se asocia al crecimiento excesivo de *C. difficile* y la posterior enfermedad (infección endógena)
Las esporas se pueden detectar en las habitaciones del hospital con pacientes Infectados (fundamentalmente alrededor de las camas y en los baños); pueden ser una fuente exógena de infección

Enfermedades:
Véase cuadro 40-3

Diagnóstico:
La enfermedad por *Clostridium difficile* se confirma con el aislamiento del microorganismo o con la detección de la citotoxina o la enterotoxlna en las heces del paciente

Tratamiento, prevención y control:
Los antibióticos implicados se deben suspender
El tratamiento con metronidazol y vancomiclna se debe utilizar en la enfermedad grave
La recidiva es frecuente, debido a que las esporas no se afectan por los antibióticos; un segundo ciclo de antibióticos con el mismo antibiótico suele tener éxito
Se debe limpiar a fondo la habitación del hospital después del alta del paciente

citotoxina provoca la despolimerización de la actina, con posterior destrucción del citoesqueleto celular tanto en condiciones *in vivo* como *in vitro.* A pesar de que ambas toxinas parecen interaccionar de manera sinérgica en la patogenia de la enfermedad, las cepas negativas para la enterotoxina A aún son capaces de producir enfermedad. Por otra parte, la producción de una o ambas toxinas no parece bastar para provocar enfermedad (p. ej., el estado de portador de *C. difficile* y la presencia de concentraciones elevadas de toxinas son frecuentes en los niños pequeños, mientras que la enfermedad no lo es). Las proteínas de la capa superficial (SLPs) bacterianas desempeñan una destacada función en la unión del patógeno al epitelio intestinal, la cual posibilita la producción localizada de toxinas y ulterior daño tisular. Otros factores de virulencia de *C. difficile* se resumen en la tabla 40-5.

C. difficile forma parte de la microfiora intestinal normal en un pequeño número de individuos sanos y algunos pacientes hospitalizados. La enfermedad se desarrolla en los individuos que reciben antibióticos debido a que estos fármacos alteran la microfiora entérica normal, permitiendo el crecimiento excesivo de estos microorganismos relativamente resistentes, o haciendo al paciente más vulnerable a la adquisición exógena de *C. difficile.* La enfermedad se desarrolla cuando el microorganismo prolifera en el colon y sintetiza sus toxinas en el mismo.

El diagnóstico de la infección por *C. difficile* se confirma mediante la demostración de la presencia de la enterotoxina o la citotoxina en una muestra fecal procedente de un pacien-

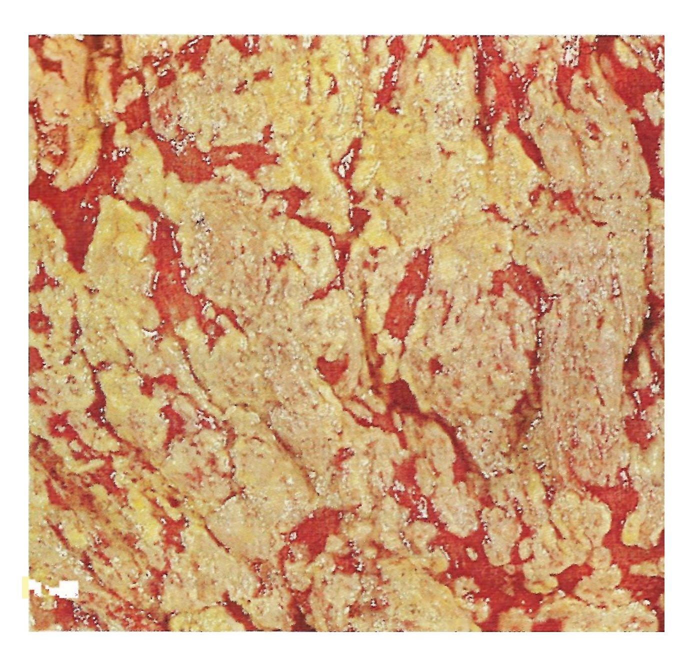


FIGURA40-8. Colitis asociada a antibióticos: corte macroscópico de la luz del colon. Obsérvense las placas blancas de fibrina, la mucosldad y las células inflamatorias que recubren la mucosa intestinal normal roja.

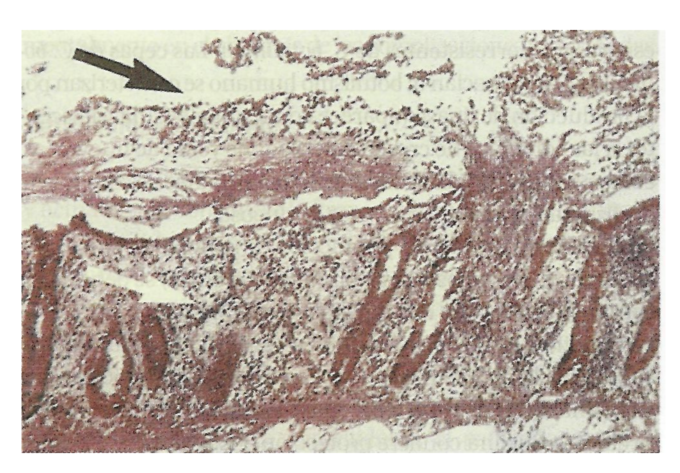


FIGURA 40-9. Colitis asociada a antibióticos producida por *C. difficile.* Sección histológica del colon que revela una intensa respuesta inflamatoria, con la «placa» *(flecha negra)* característica recubriendo la mucosa intestinal intacta *(flecha blanca).* (Tinción de hematoxilina-eosina.) (Tomado de Lambert HP, Farrar WE, editors: *Infectious diseases illustrated,* London, 1982, Gower.)

TABLA 40-5. Factores de virulencia asociados a *Clostrídium diffkile*

Factor de virulencia	**Actividad biológica**
Enterotoxina (toxina A)	Produce quimiotaxis; induce la producción de citocinas con hipersecreción de fluido; produce necrosis hemorrágica
Citotoxina (toxina B)	Induce la despolimerización de la actina con la pérdida del citoesqueleto celular
Factor de adhesión	Interviene en la unión a las células colónlcas humanas
Hialuronidasa	Produce actividad hidrolítica
Formación de esporas	Permite la supervivencia del microorganismo durante meses en el medio hospitalario

te con síntomas clínicos compatibles con esta entidad. El aislamiento del microorganismo en los coprocultivos confirma la colonización, pero no la enfermedad. La enterotoxina y la citotoxina se detectan por medio de diversos inmunoanálisis comercializados. La sensibilidad y la especificidad de estos análisis es muy variable, por lo que se debe tratar de seleccionar la prueba más adecuada, y la obtención de resultados negativos no excluye el diagnóstico. Asimismo, la presencia de la citotoxina se puede detectar mediante un análisis de citotoxicidad *in vivo* basado en células de cultivo tisular y anticuerpos neutralizadores específicos de esta toxina; no obstante, esta prueba es engorrosa desde el punto de vista técnico y los resultados no suelen estar disponibles antes de 1 o 2 días. La mayor parte de los laboratorios ha sustituido la prueba de citotoxicidad por los métodos de inmunoanálisis.

La retirada de los antibióticos implicados (p. ej., ampicilina, clindamicina) suele ser suficiente para mejorar la enfermedad leve. Sin embargo, es necesario el tratamiento específico con metronidazol o vancomicina para el control de la diarrea o la colitis graves. Puede haber recidivas de hasta el 20% o el 30% de los pacientes después de finalizar la terapia, porque sólo las formas vegetativas de *C. difflcile* mueren con los antibióticos; las esporas son resistentes. Una segunda tanda de tratamiento con el mismo antibiótico suele ser de utilidad. Es difícil prevenir la enfermedad, porque el microorganismo es frecuente en los hospitales, fundamentalmente en las zonas adyacentes a los pacientes infectados (como camas, aseos). Las esporas de *C. difflcile* son difíciles de eliminar, a no ser que se apliquen medidas estrictas de limpieza y mantenimiento; por tanto, el microorganismo puede contaminar el ambiente durante muchos meses y puede constituir el principal origen de los brotes nosocomiales de la enfermedad por C. *difflcile.*

Otras especies de *Clostrídium*

Se han asociado muchas otras especies de clostridios a enfermedades clínicamente significativas. Su virulencia se debe a su capacidad para sobrevivir a la exposición al oxígeno formando esporas y a la producción de muchas toxinas y enzimas diferentes. Los factores de virulencia producidos por algunos de los clostridios más importantes se resumen en la tabla 40-6. *Clostrídium septicum* (figura 40-10) es un patógeno especialmente importante debido a que es una causa de mionecrosis no traumática y frecuentemente existe en los pacientes con cáncer de colon silente, leucemia aguda o diabe-

TABLA 40-6. Factores de virulencia asociados a otras especies de *Clostrídium*

Especies y sus factores de virulencia	**Actividad biológica**
C. septicum	
Toxina a	Toxina hemolítica necrosante
Toxina **p**	Desoxirribonucleasa termoestable
Toxina *y*	Hialuronidasa
Toxina 8	Hemolisina lábil al oxígeno
Neuraminidasa	Altera las glucoproteínas de membrana
C. sordellü	
Lecitinasa	Fosfolipasa C
Hemolisina	Actividad hemolítica lábil al oxígeno
Fibrinolisina	Destrucción tisular
Toxina letal fi	Actividad de enterotoxina necrótica
Toxina hemorrágica	Actividad de citotoxina hemorrágica
C. histolyticum	
Toxina a	Toxina necrosante (no hemolítica)
Toxina [3	Colagenasa
Toxina *y*	Proteasa
Toxina 8	Elastasa
Toxina e	Hemolisina lábil al oxígeno
C. novyi	
Toxina a	Toxina necrosante
Toxina (3	Lecitinasa; toxina necrosante hemolítica
Toxina *y*	Lecitinasa; toxina necrosante hemolítica
Toxina 8	Hemolisina lábil al oxígeno
Toxina e	Lipasa
Toxina *t,*	Hemolisina
Toxina *r*	Tropomiosinasa (degrada proteínas musculares y tropomioslna)
Toxina 9	Lecitinasa
C. barata	
Toxina botulínica	Neurotoxina
C. butyricum	
Toxina botulínica	Neurotoxina

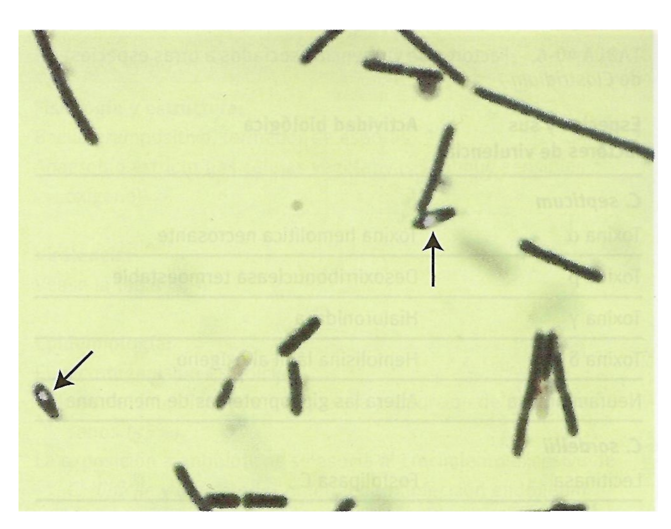


FIGURA 40-10. *Clostridium septicum:* obsérvese la presencia de las esporas *(flechas)* en el interior de los bacilos.

tes. Cuando existe una alteración de la integridad de la mucosa intestinal, y el organismo del paciente tiene una capacidad disminuida para desarrollar una respuesta inmunitaria eficaz frente al microorganismo, *C. septicum* se puede extender a los tejidos y proliferar rápidamente en el sitio. La mayoría de los pacientes tienen una evolución fulminante, y suelen fallecer entre 1 o 2 días después de la presentación inicial.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una mujer de 61 años con dolor en el lado izquierdo de la cara acudió al servicio de urgencias de un hospital comarcal. Era incapaz de abrirla boca debido al espasmo de los músculos faciales, y no había sido capaz de comer durante los 4 días previos debido a un intenso dolor en la mandíbula. El médico que la atendió observó trismo y sonrisa sardónica. La paciente refirió que 1 semana antes de la aparición de la sintomatología había sufrido una herida en un dedo del pie mientras caminaba por su jardín. Se había limpiado la herida y extraído los restos de madera que contenía, pero no había requerido atención médica. Aunque había recibido vacunas antitetánicas cuando era una niña, no había recibido ninguna dosis de recuerdo desde que tenía 15 años. El diagnóstico de presunción fue de tétanos.

1. ¿Cómo se podría confirmar este diagnóstico?
2. ¿Cuál es la forma de tratamiento que se recomienda en esta paciente? ¿Debería esperar el tratamiento hasta que se disponga de los resultados de laboratorio? ¿Cuál es el pronóstico a largo plazo de esta paciente?
3. Compare los modos de acción de las toxinas de *C. tetani* y de *C. botulinum.*
4. ¿Qué factores de virulencia sintetiza C. *perfringens'?*
5. ¿Qué enfermedades produce *C. perfringens*[1].
6. ¿Qué enfermedades produce *C. difficile*[7]. ¿Por qué son difíciles de tratar las infecciones por este microorganismo?

Bibliografía

Bongaerts G, Lyerly D: Role of toxins A and B in the pathogenesis of *Clostridiumdifficile*disease, *MicrobPathog* 17:1-12,1994.

Boone }, Carman R: *Clostridium perfringens:* Food poisoning and antibiotic-associated diarrhea, *Clin Microbiol Newsletter* 19:65-67,1997.

Bryant A et al: Clostridial gas gangrene. I and II, / *Infecí Dis* 182:799-807, 808-815, 2000.

Calabi E et al: Binding of *Clostridium difficile* surface layer profetas to gastrointestinal tissues, *Infecí Immun* 70:5 770-5 778, 2002.

Gergen P et al: A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States, N *Engl J Med* 332:761-766. 1995.

Johnson EA: *Clostridium botulinum* and *Clostridium tetani.* rn *Topley & Wüson's microbiology and mícrobial infections: Bacteriology,* ed 10, vol 1, London, 2005, Hodder Arnold (in press).

Kelly C, LaMont JT: *Clostridium difficile* infection, *Annu Rev Med* 49:375-390,1998.

Lalli G et al: The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons, *TrendsMicrobiol* 11:431-437, 2003.

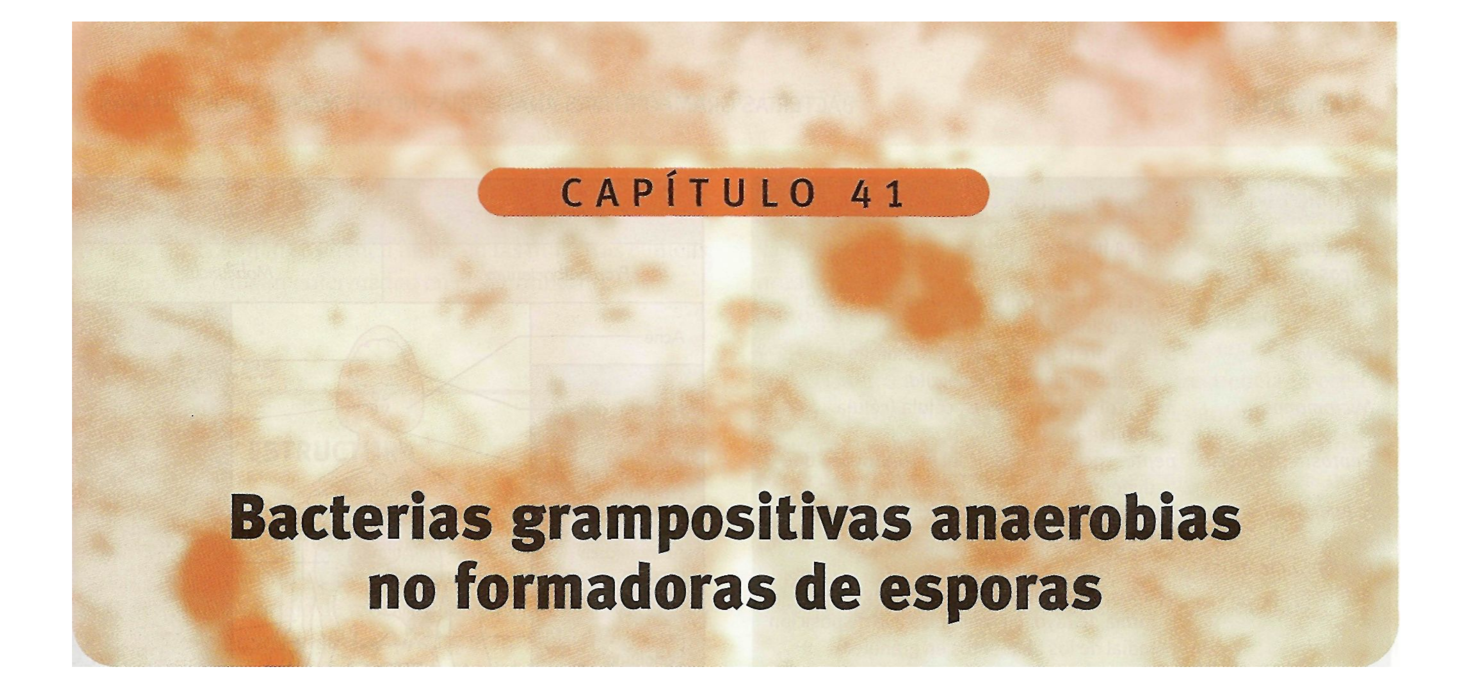
Midura T: Update: Infant botulism, *Clin Microbiol Rev* 9:119-125,1996.

Shapiro R, Hatheway C, Swerdlow D: Botulism in the United States: A clinical and epidemiologic review, *Ann Intern Med* 129:221-228,1998.

Stevens DL, Bryant AE: The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene, *Clin Infecí Dis* 35(suppll):S93-100. 2002.

Stevens DL et al: Spontaneous, nontraumatic gangrene due to *Clostridium septicum, Rev Infecí Dis* 12:286-296, 1990.

Wilkins TD, Lyerly DM: *Clostridium difficile* testing: After 20 years, stillchallenging, JCfinMícrobioí41:531-534, 2003.



CAPÍTULO 41

Bacterias grampositivas anaerobias no formadoras de esporas

Los cocos grampositivos anaerobios y los bacilos no formadores de esporas son un grupo heterogéneo de bacterias que se caracterizan por colonizar la piel y las superficies mucosas. Estos microorganismos son patógenos oportunistas, suelen ocasionar infecciones endógenas y generalmente se aislan de una microflora mixta de bacterias aerobias y anaerobias. Además, la mayoría de estos anaerobios es exigente desde el punto de vista nutricional y se desarrolla lentamente en los medios de laboratorio. Por tanto, el aislamiento y la identificación de las cepas individuales es difícil y frecuentemente lleva bastante tiempo. Por fortuna, el control y el tratamiento adecuado de la mayoría de las infecciones por estos microorganismos se puede basar en el conocimiento de que una flora mixta de microorganismos aerobios y anaerobios está presente en las muestras clínicas, y no son necesarios el aislamiento y la identificación de las especies que la componen.

Cocos grampositivos anaerobios (cuadro 41-1)

La cuarta edición de esta obra clasificó todos los cocos anaerobios con importancia médica dentro del género *Peptostreptococcus*. Por desgracia, se asumía que estos microorganismos pertenecían a un único género según su morfología en la tinción de Gram y la incapacidad de desarrollarse en condiciones aerobias. Desde entonces se han aplicado algunos métodos más sofisticados para asignar estas especies a nuevos géneros. Las cepas más frecuentes se enumeran en la tabla 41-1. A pesar de que algunos cocos anaerobios están dotados de una mayor capacidad de virulencia que otros y ciertas especies se asocian a enfermedades específicas, la separación bioquímica de los distintos géneros acostumbra a resultar innecesaria y la determinación de la asociación de un coco anaerobio a una infección suele ser suficiente.

Los cocos grampositivos anaerobios colonizan normalmente la cavidad bucal, el aparato digestivo, el aparato genitourinario y la piel. Causan infecciones cuando se diseminan desde estas localizaciones hasta lugares que normalmente son estériles. Por ejemplo, las bacterias que colonizan las vías respiratorias superiores pueden producir sinusitis e infecciones pleuropulmonares; las bacterias del intestino provocan infecciones intraabdominales; las bacterias del aparato genitourinario pueden causar endometritis, abscesos pélvicos y salpingitis; las bacterias de la piel pueden ocasionar celulitis e infecciones de partes blandas; las bacterias que invaden el torrente circulatorio pueden dar lugar a infecciones en los huesos y en los órganos sólidos (figura 41-1).

La confirmación analítica de las infecciones por peptoestreptococos se complica debido a los tres factores siguientes: 1) se debe tener cuidado para evitar la contaminación de las muestras clínicas por los cocos anaerobios que normalmente colonizan las superficies mucosas; 2) las muestras que se recogen se deben transportar en un contenedor libre de oxígeno para evitar la muerte de los microorganismos, y 3) las muestras se deben cultivar en medios enriquecidos durante un período prolongado (5 a 7 días).

Además, algunas de las especies de estafilococos y de estreptococos tan sólo son capaces de crecer inicialmente en una atmósfera anaerobia y pueden confundirse con cocos anaerobios. Sin embargo, estos microorganismos finalmente crecen bien en aire complementado con dióxido de carbono ($C0_2$) al 10%, por lo que no se pueden clasificar como anaerobios.

Por lo general, los cocos anaerobios son sensibles a penicilina, metronidazol, imipenem y cloranfenicol. Tienen una sensibilidad intermedia a las cefalosporinas de amplio espectro, clindamicina, eritromicina y tetraciclinas, y son resistentes a los aminoglucósidos (como lo son todos los anaerobios). El tratamiento específico generalmente está indicado en las infecciones monomicrobianas. Sin embargo, y debido a que la mayoría de las infecciones por estos microorganismos son de carácter

CUADRO 41-1. Bacterias grampositivas anaerobias relevantes

Microorganismo	Origen histórico
Cocos anaerobios	
Anaerococcus	*an,* carente; *aer,* aire; *coccus,* baya o coco (coco anaerobio)
Finegoldia	Su nombre procede del microbiólogo estadounidense S. Finegold
Micromonas	*micro,* diminuto; *monas,* célula (célula diminuta)
Peptostreptococcus	*pepto,* cocinar o digerir (el estreptococo que digiere)
Schleiferella	Recibe su nombre del microbiólogo alemán K.H. Schleiffer
Bacilos anaerobios	
Actinomyces	*aktinos,* rayo; *mykes,* hongos (hongos en forma de rayo, en referencia a la disposición radial de los filamentos en granulos)
Bifidobacterium	*bifidus,* hendidura; *bakterion,* pequeña varilla (un pequeño bacilo bifurcado o en hendidura)
Eubacterium	*eu,* bueno o beneficioso (un bacilo beneficioso, es decir, un bacilo que suele estar presente)
Lactobacillus	*lacto,* leche (bacilo de la leche; microorganismo aislado inicialmente en la leche; asimismo, el ácido láctico es el principal producto metabólico de la fermentación)
Mobiluncus	*mobilis,* capaz de moverse o ser activo; *uncus,* gancho (bacilo curvado móvil)
Propionibacterium propionicum	ácido propiónico (el ácido propiónico es el principal producto metabólico de la fermentación)

TABLA 41-1. Nueva clasificación de ciertos cocos anaerobios, Incluido previamente en el género *Peptostreptococcus*

Clasificación previa	Nueva clasificación
P. anaerobius	No se ha modificado
P. asaccharolytícus	*Schleiferella asaccharolytica*
P. magnus	*Finegoldia magna*
P. micros	*Micromonas micros*
P prevotii	*Anaerococcus prevotii*

polimicrobiano, se suele instaurar un tratamiento de amplio espectro frente a bacterias tanto aerobias como anaerobias.

Bacilos grampositivos anaerobios y no formadores de esporas
(véase cuadro 41-1)

Los bacilos grampositivos que no forman esporas configuran un grupo heterogéneo de bacterias anaerobias facultativas o anaerobias estrictas que colonizan la piel y las superficies mucosas (tabla 41-2). *Actinomyces, Mobiluncus, Lactobacillus*

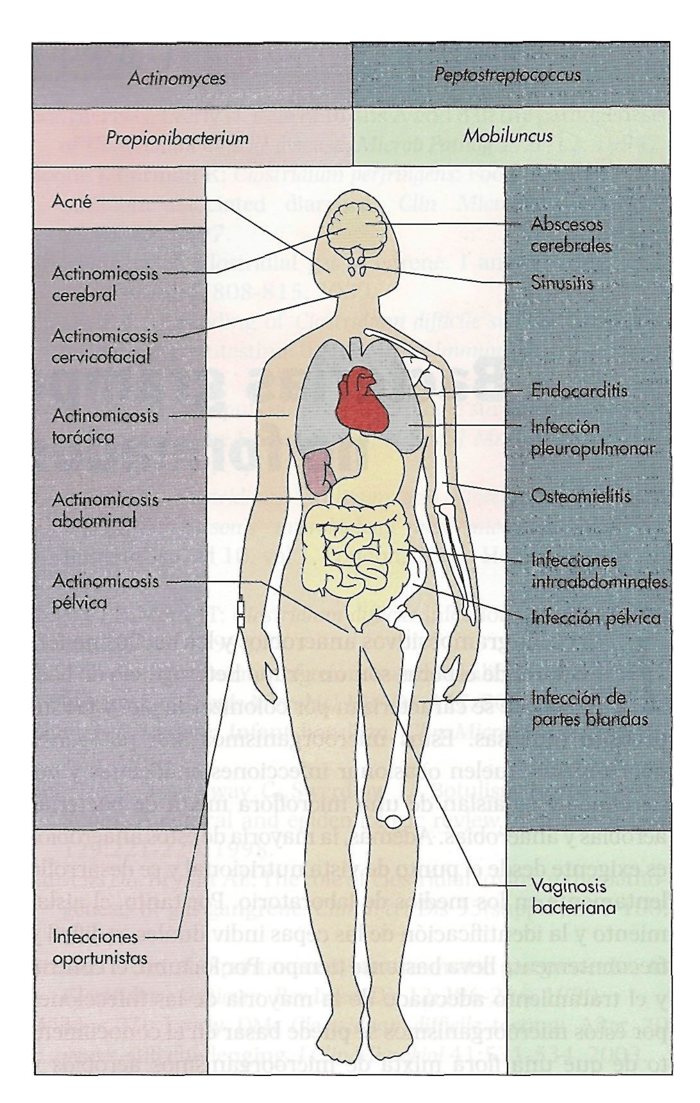


FIGURA 41-1. Enfermedades que se asocian a cocos anaerobios, *Actinomyces, Propionibacterium* y *Mobiluncus,* todos los cuales representan bacilos grampositivos anaerobios y no formadores de esporas.

TABLA 41-2. Bacilos grampositivos anaerobios no esporulados

Bacilos anaerobios	Enfermedad humana
Género *Actinomyces*	Actinomicosis (cervicofacial, torácica, abdominal, pélvica, sistema nervioso central)
Género *Propionibacterium*	Acné, canallculitis lagrimal, infecciones oportunistas
Género *Mobiluncus*	Vaginosis bacteriana, infecciones oportunistas
Género *Lactobacillus*	Endocarditis, infecciones oportunistas
Género *Eubacterium*	Infecciones oportunistas
Género *Bifidobacterium*	Infecciones oportunistas

y *Propioníbacterium* son patógenos oportunistas bien conocidos, mientras que los miembros de los géneros *Bifidobacterium* y *Eubacteríum* se pueden aislar en las muestras clínicas pero rara vez causan enfermedad en el ser humano.

Actinomyces

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los microorganismos pertenecientes al género *Actinomyces* son bacilos grampositivos anaerobios facultativos o anaerobios estrictos. No son acidorresistentes (en contraposición a las especies de *Nocardia* de morfología semejante), crecen lentamente en cultivos y suelen producir infecciones crónicas que se desarrollan con lentitud. En las muestras clínicas o cuando se aislan en cultivo forman habitualmente unos delicados filamentos o hifas (parecidos a los de los hongos) (figura 41-2). No obstante, estos microorganismos son bacterias verdaderas debido a que carecen de mitocondrias y membrana nuclear, se reproducen por fisión y se inhiben con penicilina, pero no con los antibióticos antifúngicos. Se han descrito numerosas especies: *Actinomyces israelii, Actinomyces meyeri, Actinomyces naeslundii, Actinomyces odontolyticus* y *Actinomyces viscosus* son los responsables de la mayoría de las infecciones en el ser humano. Sólo *A. meyeri* es anaerobio estricto. Las otras especies crecen mejor en condiciones anaerobias pero pueden desarrollarse anaerobiamente.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Los actinomicetos colonizan las vías respiratorias superiores, el aparato digestivo y el aparato genital femenino. Estas bacterias no están normalmente presentes en la superficie cutánea. Los microorganismos tienen un bajo potencial de virulencia, y únicamente provocan enfermedad cuando las barreras mucosas normales se alteran por traumatismos, cirugía o infección.

La enfermedad producida por *Actinomyces* se conoce como **actinomicosis** (en concordancia con la interpretación inicial de estos microorganismos como hongos o «micosis»). La actinomicosis se caracteriza por el desarrollo de lesiones granulomatosas crónicas que se tornan supurativas y dan lugar abscesos conectados entre sí mediante fístulas, en los abscesos y en los tractos fistulosos se constata con frecuencia la presencia de colonias macroscópicas de microorganismos que remedan granos de arena. Estas colonias, llamadas **granulos de azufre** por su aspecto amarillo o naranja, son masas de microorganismos filamentosos unidos entre sí por fosfato calcico (figura 41-3). Las zonas de supuración se rodean de un tejido fibroso de granulación, lo que confiere una consistencia dura o leñosa a la superficie que recubre los tejidos afectados.

EPIDEMIOLOGÍA

La actinomicosis es una infección endógena en la que no existen indicios de transmisión de persona a persona, ni del comienzo de la enfermedad a partir de un foco externo como el suelo o el agua. La enfermedad se clasifica según los órganos que afecta. Las infecciones cervicofaciales afectan a individuos con una higiene bucodental deficiente, o bien a aquellas que han sido sometidas a un procedimiento dental invasivo o a un traumatismo bucal. En estos pacientes, los microorganismos que están presentes en la cavidad bucal invaden los tejidos enfermos e inician el proceso infeccioso.

Los pacientes con infecciones torácicas tienen generalmente antecedentes de aspiración, con lo que la enfermedad afecta en una primera fase a los pulmones y posteriormente se extiende hacia los tejidos adyacentes. Las infecciones abdominales suelen ocurrir en los sujetos que han sido sometidos a una intervención quirúrgica digestiva o han sufrido un traumatismo en el intestino. La infección pélvica puede ser una manifestación secundaria de la actinomicosis abdominal o puede ser una infección primaria en una mujer portadora de un dispositivo

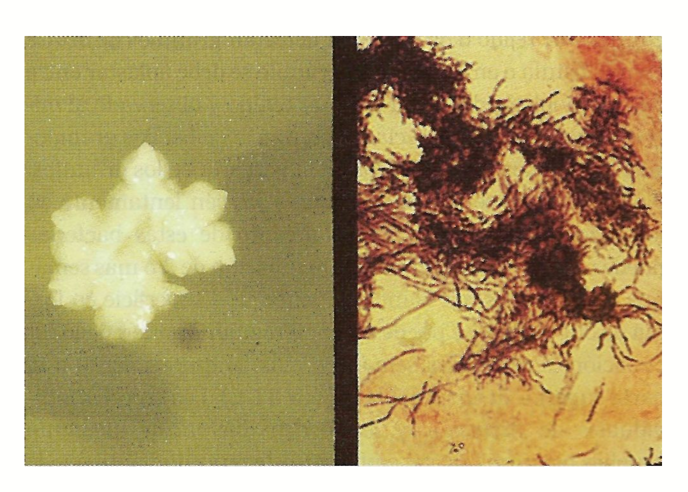


FIGURA 41-2. Colonias macroscópicas *(izquierda)* y tinción de Gram *(derecha)* de *Actinomyces.*

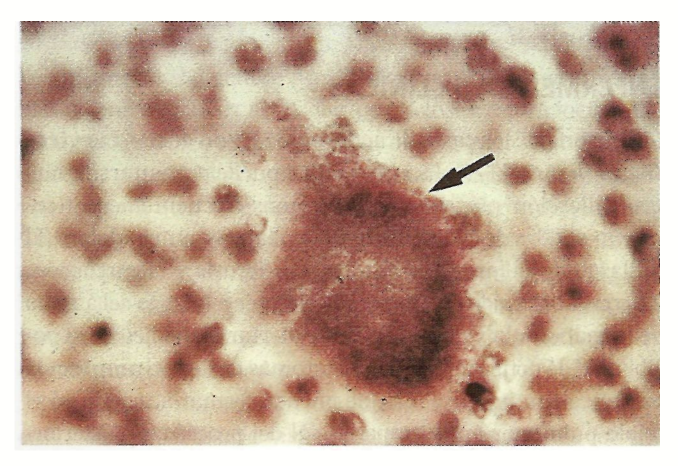


FIGURA41-3. Granulo de azufre recogido de una fístula de un paciente con actinomicosis. Se observan los delicados bacilos filamentosos *(flecha)* en la periferia del granulo aplastado.



FIGURA41-4. Las especies *de Actinomyces* pueden colonizar la superficie de los cuerpos extraños, como los dispositivos intrauterinos, lo que lleva a la aparición de una actinomicosis pélvica. (Tomado de Smith E: In Lambert H, Farrar W, editors: *Infectious diseases illustrated,* London, 1982, Gower.)

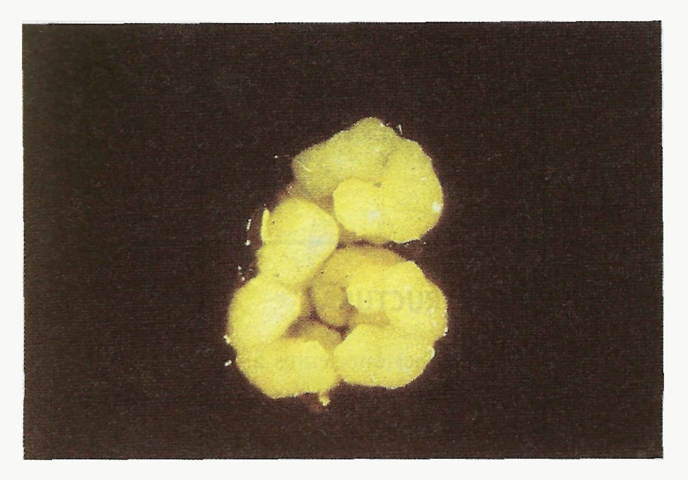


FIGURA41-6. Aspecto de muela de/4cf/nomyces /sraeí/7tras un período de incubación de 1 semana. La morfología de las colonias sirve para recordar que las bacterias se suelen encontrar en la boca.



FIGURA 41-5. Paciente aquejado de actinomicosis cervicofacial. Se observa la presencia de una fístula que drena.

intrauterino (figura 41-4). Las infecciones del sistema nervioso central representan generalmente la diseminación hematógena desde otros tejidos infectados, como los pulmones.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de actinomicosis son de tipo **cervicofacial** (figura 41-5). La enfermedad puede presentarse como una infección piógena aguda o, más frecuentemente, como un cuadro de evolución lenta y relativamente indoloro. El hallazgo de inflamación tisular con fibrosis y cicatrización, así como la aparición de fístulas de drenaje a lo largo del ángulo de la mandíbula y del cuello, debe alertar al médico de la posibilidad de actinomicosis. Los síntomas de la **actinomicosis torácica** son inespecíficos. Se pueden formar abscesos en el tejido pulmonar en la etapa inicial del proceso, y posteriormente diseminarse a los tejidos adyacentes conforme la enfermedad progresa. La **actinomicosis abdominal** se puede extender por todo el abdomen, y podría llegar a afectar a casi cualquier órgano. La **actinomicosis pélvica** puede aparecer como una forma relativamente benigna de vaginitis, o más frecuentemente, puede provocar una notable destrucción de tejidos, con formación de abscesos tuboováricos u obstrucción ureteral. La manifestación más frecuente de la **actinomicosis del sistema nervioso central** es un absceso cerebral solitario, pero también se pueden observar meningitis, empiema subdural y abscesos epidurales.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La confirmación en el laboratorio de la actinomicosis resulta, a menudo, complicada. Se debe tener cuidado durante la recogida de las muestras clínicas con el fin de evitar su contaminación por especies de *Actinomyces* que forman parte de la población bacteriana normal de las superficies mucosas. No se puede determinar el significado de las cepas de *Actinomyces* que se aislan de las muestras contaminadas. Puesto que los microorganismos se concentran en los granulos de azufre y escasean en los tejidos afectados, se debe recoger una gran cantidad de tejido o de pus. Si se detectan granulos de azufre en una fístula o en un tejido, el granulo se debe aplastar entre dos portaobjetos de cristal para ser teñido y observado al microscopio. Se puede apreciar la presencia de bacilos grampositivos delgados y ramificados en la periferia de los granulos.

Los actinomicetos son exigentes y crecen lentamente en condiciones anaerobias; el aislamiento de estas bacterias puede requerir de un período de incubación de 2 o más semanas. Las colonias son blancas y tienen una superficie en forma de cúpula que se puede tornar irregular después de la incubación durante una semana o más, lo que recuerda a la parte superior de una muela (figura 41-6). Las especies individuales de *Actinomyces* se pueden diferenciar mediante pruebas bioquímicas; sin embargo, este procedimiento puede llevar tiempo. Generalmente, tan sólo es necesario determinar que la cepa pertenece al género *Actinomyces.*

La recuperación de actinomicetos a partir de hemocultivos se debe evaluar de manera cuidadosa. La mayor parte de las cepas representa una bacteriemia temporal carente de significación procedente de la bucofaringe o el aparato digestivo. Si la cepa tiene relevancia clínica, se deben obtener indicios de daño tisular.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento de la actinomicosis implica la combinación del desbridamiento quirúrgico de los tejidos afectados y la administración prolongada de antibióticos. Las especies pertenecientes al género *Áctinomyces* son sensibles a penicilina (que se considera el antibiótico de elección), así como a eritromicina y clindamicina. La mayoría de las especies es resistente a metronidazol y las tetraciclinas tienen una actividad variable. Se debe sospechar la existencia de un foco sin drenaje en los pacientes que no parecen responder al tratamiento prolongado (de 4 a 12 meses). La respuesta clínica suele ser buena incluso en los pacientes que han sufrido una destrucción extensa de los tejidos. El mantenimiento de una buena higiene bucodental y el uso de la profilaxis antibiótica adecuada cuando se realizan maniobras invasivas en la cavidad bucal o en el tubo digestivo pueden disminuir el riesgo de estas infecciones.

Propionibacterium

Las propionibacterias son bacilos grampositivos pequeños que se disponen generalmente en cadenas cortas o en agregados (figura 41-7). Se suelen encontrar en la piel (en contraposición con *Áctinomyces)*, la conjuntiva, el oído externo, la bucofaringe y el aparato genital femenino. Los microorganismos son anaerobios o aerotolerantes, inmóviles, catalasa-positivos y capaces de fermentar hidratos de carbono, produciendo como principal residuo ácido propiónico (de ahí su nombre). Las dos especies que se aislan con una frecuencia mayor son *Propionibacterium acnés* y *Propionibacterium propionicus.*

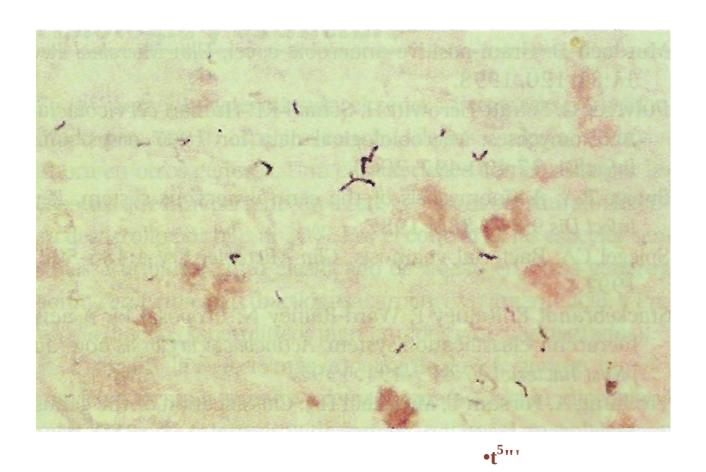


FIGURA 41-7. Tinción de Gram de *Propionibacterium* en un hemocultivo.

P. *acnés* origina dos tipos de infecciones: 1) el acné (como su propio nombre indica) en adolescentes y adultos jóvenes, y 2) infecciones oportunistas en pacientes portadores de prótesis (p. ej., válvulas cardíacas artificiales o prótesis articulares), o dispositivos intravasculares (p. ej., catéteres, derivaciones del líquido cefalorraquídeo). Las propionibacterias se aislan también de forma frecuencia en los hemocultivos, pero este hallazgo suele ser una contaminación por bacterias colonizadoras de la piel que recubre el punto de venopunción.

La función principal de *P. acnés* en el acné radica en la estimulación de la respuesta inflamatoria. La producción de péptidos de bajo peso molecular por parte de las bacterias que subsisten en los folículos sebáceos atrae a los leucocitos. Se fagocitan las bacterias, lo que va seguido de la liberación de enzimas hidrolíticas (lipasas, proteasas, neuraminidasa e hialuronidasa) que estimulan una respuesta inflamatoria localizada. Cuando se inyecta en los animales de experimentación, P. *propionicus* produce una canaliculitis lacrimal (inflamación del conducto lagrimal) y abscesos.

Las propionibacterias pueden desarrollarse en la mayoría de los medios de cultivo, aunque puede llevar entre 2 y 5 días que se haga evidente el crecimiento. Se debe tener cuidado para evitar la contaminación de las muestras por los microorganismos que normalmente se encuentran en la piel. La significación de la recuperación de una cepa se debe interpretar teniendo en cuenta la presentación clínica (p. ej., un catéter u otro cuerpo extraño puede servir de foco para estos patógenos oportunistas).

El acné no está relacionado con la eficacia de la limpieza de la piel, debido a que las lesiones se forman en el interior de los folículos sebáceos. Por este motivo, el acné se trata fundamentalmente mediante la aplicación tópica de peróxido de benzoílo y de antibióticos. Se ha referido que algunos antibióticos, como eritromicina y clindamicina, disponen de eficacia en el tratamiento.

Mobiluncus

Los miembros del género *Mobiluncus* son bacilos gramvariables o gramnegativos anaerobios estrictos de morfología curvada con extremos afilados. A pesar de su aspecto en la tinción de Gram (figura 41-8), se clasifican como bacilos grampositivos debido a que: 1) poseen una pared celular grampositiva; 2) carecen de endotoxina, y 3) son sensibles a vancomicina, clindamicina, eritromicina y ampicilina, pero resistentes a colistina. Los microorganismos son exigentes desde el punto de vista nutrícional, y crecen lentamente incluso en medios enriquecidos complementados con suero de conejo o de caballo.

En el ser humano se han identificado dos especies, *Mobiluncus curtisii* y *Mobiluncus mulieris.* Los microorganismos colonizan el aparato genital femenino en un número bajo, pero son abundantes en las mujeres con **vaginosis bacteriana** (vaginitis). Su aspecto microscópico constituye un marcador útil de

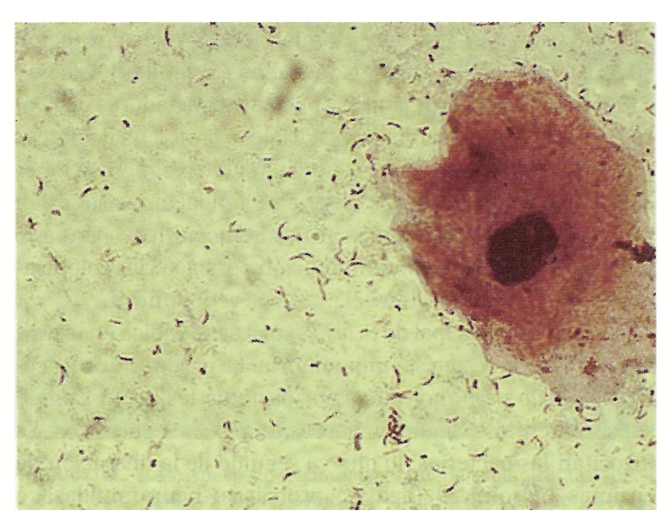


FIGURA41-8. Tinción de Gram de *Mobiluncus.* Las células son curvadas y poseen extremos puntiagudos.

esta entidad, pero no está clara la función precisa de estos microorganismos en la patogenia de la vaginosis bacteriana.

Lactobacillus

Las especies de *Lactobacillus* son bacilos anaerobios facultativos o anaerobios estrictos. Se encuentran formando parte de la flora normal de la cavidad bucal, el estómago, el intestino y el aparato genitourinario. Los microorganismos se suelen aislar de las muestras de orina y en los hemocultivos. Debido a que los lactobacilos son los microorganismos más frecuentes en la uretra, su recuperación en los urocultivos procede invariablemente de la contaminación de la muestra, incluso cuando está presente un número elevado de microorganismos. La razón de que los lactobacilos rara vez produzcan infecciones en el aparato urinario es su incapacidad para crecer en la orina. La invasión hematológica tiene lugar en cualquiera de las tres situaciones siguientes: 1) bacteriemia transitoria de origen genitourinario (p. ej., después del parto o de una intervención ginecológica); 2) endocarditis, y 3) septicemia oportunista en un paciente inmunodeprimido.

El tratamiento de la endocarditis y de las infecciones oportunistas es difícil debido a que los lactobacilos son resistentes a vancomicina (un antibiótico que suele ser activo frente a las bacterias grampositivas), y son inhibidos, aunque no destruidos, por otros antibióticos. Para lograr una actividad bactericida es preciso administrar una combinación de penicilina y un aminoglucósido.

Bifidobacteríum y *Eubacteríum*

Los géneros *Bifidobacteríum* y *Eubacteríum* se encuentran con frecuencia en la bucofaringe, el intestino grueso y la vagina. Estas bacterias se pueden aislar en las muestras clínicas, pero tienen un potencial de virulencia muy bajo y generalmente representan una contaminación carente de significación clínica. La confirmación de su implicación etiológica en una infección exige el aislamiento repetido de un gran número de muestras y la ausencia de otros microorganismos patógenos.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 41 años ingresó en un hospital universitario para someterse al tratamiento de una herida crónica supurativa en la mandíbula. El paciente se había sometido a una extracción dental 3 meses antes de su ingreso y tenía una higiene bucodental deficiente y un aliento fétido en el momento de acudir al hospital. Se observó la presencia de varios nodulos pustulares sobre la dentadura con caries y la rotura de algunos nodulos. El material de drenaje se componía de un líquido serosanguinolento que contenía granulos pequeños y duros.

1. Se consideró el diagnóstico de actinomicosis. ¿Cómo recogerían y transportarían las muestras para confirmar este diagnóstico? ¿Qué pruebas diagnósticas se podrían llevara cabo?
2. Describa la epidemiología de la actinomicosis. ¿Cuál es el factor de riesgo en este paciente?
3. ¿Qué enfermedades produce *Propionibacteriuml* ¿Cuál es el origen de este microorganismo?

Bibliografía

Antonio M, Hawes S, Hillier S: The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species, / *Infecí Bis* 180:1950-1956, 1999.

Antony S, Stratton C, Dummer S: *Lactobacillus* bacteremia: Description of the clinical course in adult patients without endocarditis, *Clin Infecí Bis* 23:773-778, 1996.

Brook I, Frazier EH: Infections caused by *Propionibacíerium* species, *RevInfecíBis* 3:819-822, 1991.

Fruchart C et al: *Lacíobacillus* species as emerging pathogens in neutropenic patients, *Eur] Clin Microbiol Infecí Bis* 16:681-684,1997.

Hofstad T: Current taxonomy of medically important nonsporing anaerobes, *Rev Infecí Dís* 12(suppl):122-126, 1990.

Hollick G: fsolation and identification of aerobio actinomycetes. *ClinMkrobiolNewsleller 17:25-29,* 1995.

Murdoch D: Gram-positive anaerobic cocci, *Clin Microbiol Rev* 11:81-120,1998.

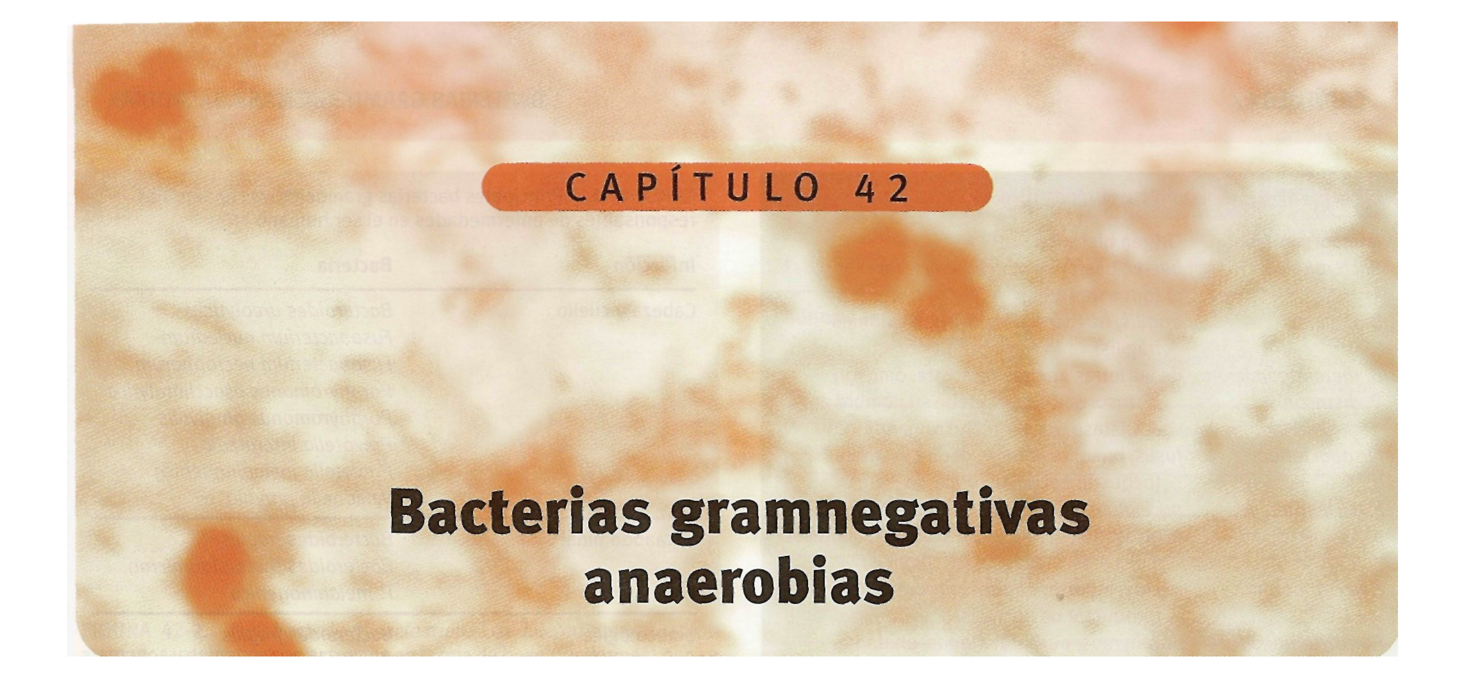
Pulverer G, Schutt-Gerowitt H, Schaal KP. Human cervicofacial Actinomycoses: Microbiological data for 1997 cases, *Clin InfecíBis* 37:490-497, 2003.

Smego RA: Actinomycosis of the central nervous system, *Rev InfecíBis* 9:855-865, 1987.

Spiegel CA: Bacterial vaginosis, Cliíi *Microbiol Rev* 4:485-502. 1991.

Stackebrandt E, Rainey F, Ward-Rainey N: Proposal for a new hierarchic classification system, *Acíinobaciería classis* nov., *Int J Syst Bacterial* 47:479-491,1997.

Tiveljung A, Forsum U, Monstein H-J: Classification of the genus *Mobiluncus* based on comparative partial 16S rRNA gene analysis, *InîJSysiBacíeriol*46:332-336, 1996.



Bacterias gramnegativas anaerobias

Con cada nueva edición de esta obra, el número de géneros de bacilos anaerobios gramnegativos y de cocos gramnegativos ha aumentado. Muchos de estos géneros representan la reclasificación de microorganismos bien conocidos, mientras que otros corresponden a bacterias recién descubiertas. Los anaerobios gramnegativos más importantes que colonizan las vías respiratorias superiores, el aparato genitourinario y el aparato digestivo de los humanos son los bacilos de los géneros *Bacteroides, Fusobacteríum, Porphyromoñas* y *Prevotella,* y los cocos del género *Veillonella* (cuadro 42-1). Los anaerobios son las bacterias predominantes en cada una de estas localizaciones, sobrepasando el número de bacterias aerobias de 10 a 1000 veces. La diversidad de las especies anaerobias es amplia, y se cree que hasta 500 especies diferentes colonizarían el bolsillo periodontal y que muchas de ellas son anaerobias. A pesar de la abundancia y de la diversidad de estas bacterias, la mayoría de las infecciones están producidas por un grupo relativamente pequeño de especies (tabla 42-1). Entre estos patógenos, el más importante es *Bacteroides fragilis,* prototipo del patógeno anaerobio endógeno.

Fisiología y estructura

En un momento determinado, el género *Bacteroides* estuvo formado por casi 50 especies, muchas de las cuales se incluyen ahora en otros géneros. Una característica compartida por las especies que aún pertenecen a este género es la estimulación de su desarrollo por bilis al 20%. Por el contrario, las especies sensibles a la bilis se han clasificado de nuevo en otros géneros, como *Porphyromonas* (bacilos asacaroMcos pigmentados), y *Prevotella* (bacilos sacarolíticos pigmentados y no pigmentados).

B. fragilis, la especie más importante de este género, es pleomorfo en forma y tamaño y remeda una población microbiana mixta cuando se examina de forma accidental en una tinción de Gram (figura 42-1). Otros bacilos gramnegativos también pueden ser muy pequeños (p. ej., especies de *Prevotella)* o alargados (p. ej., *Fusobacteríum;* figura 42-2). La mayoría de los gramnegativos anaerobios se tiñen débilmente con la tinción de Gram, por lo que las muestras teñidas se deben examinar cuidadosamente. Aunque las especies incluidas en el género *Bacteroides* crecen con rapidez en condiciones *in vitro*, los demás bacilos gramnegativos anaerobios son exigentes desde el punto de vista nutricional y sus cultivos se deben incubar durante al menos 3 días antes poder detectar el crecimiento de las bacterias.

Los bacteroides tienen una estructura de pared celular habitual de los gramnegativos, que puede estar rodeada de una cápsula de polisacáridos. Un componente fundamental de la pared celular es un lipopolisacárido (LPS) de superficie. En contraposición con las moléculas de LPS de *Fusobacteríum* y de los bacilos gramnegativos aerobios, el glucolípido de *Bacteroides* ejerce una actividad escasa o nula de endotoxina. Esto se debe a que el componente lípido A del LPS carece de grupos fosfato en los residuos de glucosamina y el número de ácidos grasos unidos a los amino azúcares es reducido; ambos factores se correlacionan con la pérdida de actividad pirógena.

Los cocos anaerobios gramnegativos rara vez se aislan de las muestras clínicas, excepto cuando se presentan como contaminantes. Las especies pertenecientes al género *Veillonella* son los anaerobios predominantes en la bucofaringe, pero representan menos del 1 % de todos los anaerobios que se aislan en las muestras clínicas. Los restantes cocos rara vez se aislan.

Patogenia e inmunidad

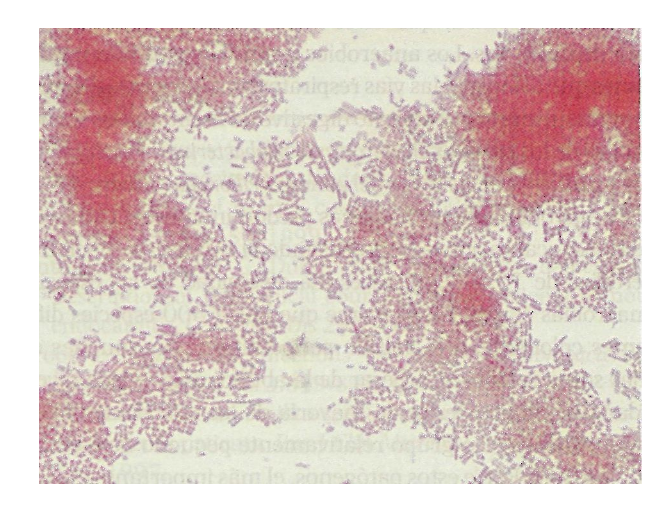
A pesar de la gran variedad de anaerobios que colonizan el organismo humano, son relativamente pocos los responsables de producir enfermedades. Por ejemplo, *Bacteroides distasonis* y *Bacteroides thetaiotaomicron* son las especies predominantes de *Bacteroides* que se encuentran en el aparato digestivo; sin embargo, la mayoría de las infecciones intraabdominales se

CUADRO 42-1. Anaerobios gramnegativos importantes

Microorganismos	Origen histórico
Bacteroides	*bacter,* bastón o *varilla; idus,* forma (en forma de varilla)
B. fragilis	*fragilis,* frágil (relacionado con colonias fragilis)
B. thetaiotaomicron	de las letras griegas zeta, iota, ómicron
B. distasonis	*distasonis,* Distaso (debe su nombre a A. Distaso, bacteriólogo rumano)
Fusobacterium	*fusus,* huso; *bakterlon,* pequeña varilla (pequeño bacilo en forma de huso)
F. nucleatum	*nucleatum,* portador de un grano o nucleado (en referencia al aspecto moteado o de cristal molido de las colonias)
F. necrophorum	*necros,* muerto; *phorum,* portador (productor de necrosis)
Porphyromonas	*porphyreos,* púrpura; *monas,* unidad (bacilos pigmentados)
P. asaccharolytica	*a,* no; *sacchar,* azúcar; *lyticus,* capaz de relajarse (que no digiere hidratos de carbono; asacarolítico)
P. gingivalis	*gingivalis,* relativo a las encías
Prevoteila	*Prevoteila,* debe su nombre al microbiólogo francés A.R. Prevot, un precursor de la microbiología de anaerobios
P. intermedia	*intermedius,* intermedio (clasificado previamente como una de las tres especies de *Bacteroides melaninogenicus:* especie *melaninogenicus,* especie *intermedius* y especie *asaccharolyticus)*
P. melaninogenica	*melas,* negro; *genicus,* productor (que produce un color o una colonia negra)
P. bivia	*bivius,* que dispone de dos vías (en relación con las actividades sacarolítica y proteolítica de la especie)
P. disiens	*disiens,* que va en dos direcciones (actividades sacarolítica y proteolítica)
Veillonella párvula	*Veillonella,* debe su nombre a A. Veillon, el bacteriólogo francés que aisló por primera vez la especie tipo; *párvula,* muy pequeña (ien referencia al tamaño de los cocos, no del bacteriólogo!)

TABLA 42-1. Principales bacterias gramnegativas anaerobias responsables de enfermedades en el ser humano

Infección	Bacteria
Cabeza y cuello	*Bacteroides ureolyticus* *Fusobacterium nucleatum* *Fusobacterium necrophorum* *Porphyromonas asaccharolytica* *Porphyromonas gingivalis* *Prevoteila intermedia* *Prevoteila melaninogenica* *Veillonella párvula*
Intraabdominal	*Bacteroides fragilis* *Bacteroides thetaiotaomicron* *P. melaninogenica*
Ginecológica	*Bacteroides fragilis* *Prevoteila bivia* *Prevoteila disiens*
Piel y tejidos blar dos	*Bacteroides fragilis*
Bacteriemia	*Bacteroides fragilis* *Bacteroides thetaiotaomicron* *Fusobacterium* spp.



F1GURA 42-1. *Bacteroides fragilis.* Los microorganismos aparecen como bacilos gramnegativos pleomorfos y débilmente teñidos.

asocia a *B. fragilis,* un microorganismo que desempeña un papel menos destacado en la microflora gastrointestinal. La mayor virulencia de este y de otros anaerobios patógenos se atribuye a varios factores de virulencia que facilitan la adhesión de los microorganismos a los tejidos del organismo anfitrión, la protección frente a la respuesta inmunitaria del anfitrión y la destrucción tisular (tabla 42-2).

ADHESINAS

B. fragilis y las cepas de *Prevoteila melaninogenica* son capaces de adherirse a la superficie peritoneal de forma más eficaz que otros anaerobios debido a que su superficie está recubierta de una cápsula de polisacáridos. *Bacteroides fragilis* y otras especies del género *Bacteroides,* al igual que *Porphyromonas gingivalis,* se pueden adherir a las células epiteliales y moléculas extracelulares (como fibrinógeno, fibronectina, lactoferrina) por medio de las fimbrias. Las fimbrias de *P. gingivalis* también desempeñan una señalada función en la inducción de la expresión de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral-a (TNF-a) y la interleucina-lp (IL-ip).

PROTECCIÓN FREMTE A LA FAGOCITOSIS

El polisacárido capsular de estos microorganismos tiene actividad antifagocítica, al igual que otras cápsulas bacterianas. Además, los ácidos grasos de cadena corta (p. ej., el ácido succínico) que se generan durante el metabolismo anaerobio inhiben la fagocitosis y la destrucción intracelular. Finalmen-



FIGURA 42-2. *Fusobacteríum nucleatum.* Los microorganismos son alargados y delgados con extremos en forma de huso (fusiformes) que se tiñen débilmente.

te, algunas especies de *Porphyromonas* y *Prevotella* sintetizan proteasas que degradan las inmunoglobulinas.

PROTECCIÓN FRENTE A LA TOXICIDAD DEL OXÍGENO

Los anaerobios capaces de causar enfermedad suelen tolerar la exposición al oxigeno. Muchas de las cepas patógenas poseen las enzimas catalasa y superóxido dismutasa, las cuales inactivan el peróxido de hidrógeno y los radicales libres de superóxido (O2), respectivamente.

)ESTRUCCION TISULAR

Se han asociado una gran variedad de enzimas a los anaerobios gramnegativos. Muchas de estas enzimas se encuentran tanto en las cepas virulentas como en los no virulentas. No obstante, la capacidad de estos microorganismos para producir destrucción tisular e inactivar las inmunoglobulinas, así como para resistir la toxicidad del oxígeno (superóxido dismutasa), desempeñan con toda probabilidad un papel importante en la patogenia de las infecciones por anaerobios.

PRODUCCIÓN DE TOXINAS

Las cepas de *B. fragílis* enterotoxigénico que originan una enfermedad diarreica sintetizan una toxina metaloproteasa termolábil de cinc (toxina de ñ. *fragilis* [BFT]). Esta toxina induce cambios morfológicos en el epitelio intestinal a través de la organización de la actina-F, lo que estimula la secreción de cloruro y la pérdida de líquidos.

Epidemiología

Como ya se ha mencionado, los cocos y los bacilos gramnegativos colonizan el organismo humano en un número muy elevado. Entre sus múltiples y destacadas funciones en estas localizaciones se encuentran la estabilización de la ñora bacteriana residente, la cual impide la colonización por microorganismos patógenos de origen exógeno y favorece en la digestión de la comida. Estos microorganismos protectores normales producen enfermedades graves cuando migran desde sus nichos endógenos a zonas que normalmente son

TABLA 42-2. Factores de virulencia de los bacilos gramnegativos anaerobios

Factor de virulencia	Bacterias
Adhesinas	
Cápsula	*Bacteroides fragilis, Prevotella melaninogenica*
Fimbrias	*B. fragilis, Porphyromonas gingivalis*
Hemaglutinina	*P. gingivalis*
Lectina	*Fusobacteríum nucleatum*
Toxicidad por resistencia al oxígeno	
Superóxido dismutasa	Muchas especies
Catalasa	Muchas especies
Antifagocítica	
Cápsula	*B. fragilis, P. melaninogenica*
Proteasas de las inmunoglobulinas (lg)A, IgM, igG	*Porphyromonas, Prevotella*
Lipopolisacárido	Especies de *Fusobacteríum*
Ácido succínico	Muchas especies
Destrucción tisular	
Fosfolipasa C	*Fusobacteríum necrophorum*
Hemolisinas	Muchas especies
Proteasas	Muchas especies
Colagenasa	Muchas especies
Fibrinolisina	Muchas especies
Neuraminidasa	Muchas especies
Heparinasa	Muchas especies
Condroitín sulfatasa	Muchas especies
Glucuronidasas	Muchas especies
W-acetilglucosaminidasa	Muchas especies
Ácidos grasos volátiles	Muchas especies
Toxina	
Toxina enterotoxigénica	*B. fragilis*

Modificado de Duerden B: *Clin Infect Dis* 18(suppl 4):S253-S259, 1994; and Lorber B: *Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas,* and *Fusobacteríum* species. In *Mandell, Douglas and Bennett's principies and practice ofinfectious diseases,* ed 6, New York, 2005, Churchill Livingstone.

estériles (lo mismo que se ha descrito para los anaerobios grampositivos no formadores de esporas en el capítulo 41). Por tanto, los componentes de la microflora residente son capaces de diseminarse como consecuencia de un traumatismo o un proceso patológico desde las superficies mucosas que normalmente colonizan hasta tejidos o líquidos estériles.

Como cabría esperar, estas infecciones endógenas se caracterizan por la presencia de una mezcla polimicrobiana de microorganismos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la mezcla de bacterias presente en las superficies mucosas sanas es diferente de la de los tejidos afectados. La diferencia se relaciona con el potencial de virulencia de los microorganismos patógenos, y su capacidad para aumentar desde un número relativamente bajo en las superficies mucosas hasta convertirse en los microorganismos predominantes en el foco de la infección. Por ejemplo, *B.fragilis* se suele asociar a infecciones pleuropulmonares, intraabdominales y genitales. Sin embargo, este microorganismo constituye menos del 1% de la microflora colónica, y rara vez se aisla de la bucofaringe o del aparato genital de los individuos sanos a no ser que se usen técnicas muy selectivas.

Enfermedades clínicas

INFECCIONES DELTRACTO RESPIRATORIO

Casi la mitad de las infecciones crónicas de los senos y de los oídos, y prácticamente todas las infecciones periodontales, presentan una mezcla de anaerobios gramnegativos entre los que se aislan más a menudo distintas especies incluidas en los géneros *Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium* y *Bacteroides* no *fragilis*. Los anaerobios se asocian con una frecuencia menor a infecciones de las vías respiratorias inferiores excepto en aquellos sujetos con antecedentes de aspiración de secreciones orales.

ABSCESO CEREBRAL

Las infecciones cerebrales por anaerobios se asocian de forma característica a antecedentes de sinusitis o de otitis crónica. Estos datos se confirman por medio de indicios radiológicos de una extensión directa al cerebro. Una causa menos frecuente de estas infecciones es la diseminación bacteriémica desde un foco pulmonar. En este caso suelen estar presentes múltiples abscesos. Los anaerobios más frecuentes en estas infecciones polimicrobianas pertenecen a los géneros *Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium* (así como *Peptostreptococcus* y otros cocos anaerobios y aerobios).

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

A pesar de la diversidad de poblaciones bacterianas que colonizan el aparato digestivo, son relativamente pocas las especies que se asocian a las infecciones intraabdominales. Los anaerobios se aislan en casi todas estas infecciones, siendo *B.fragilis* el microorganismo más frecuente (figura 42-3). Otros anaerobios importantes son B. *thetaiotaomicron* y *P. melaninogenica*, así como los cocos grampositivos anaerobios y aerobios.

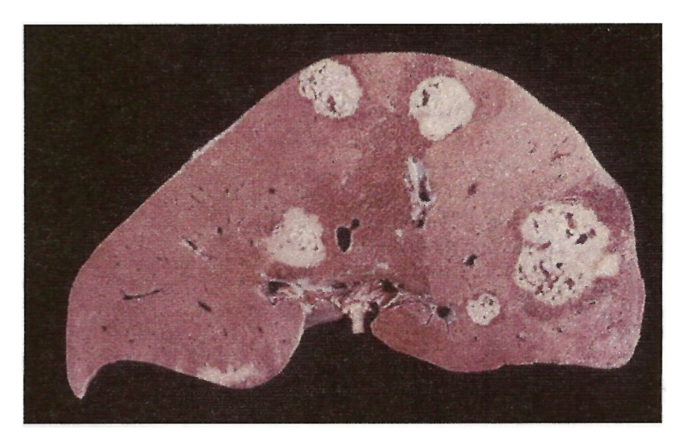


FIGURA 42-3. Abscesos hepáticos causados por *Bacteroides fragilis.*

INFECCIONES GINECOLÓGICAS

Distintas combinaciones de anaerobios son, con frecuencia, responsables de producir infecciones en el aparato genital femenino (p. ej., enfermedad inflamatoria pélvica, abscesos, endometritis, infección de las heridas quirúrgicas). Aunque en las pacientes con estas infecciones se puede aislar una gran variedad de anaerobios, Prevotella bivia y Prevotella di? *siens* son los patógenos más importantes; *B. fragilis* suele estar implicado en la formación de abscesos.

INFECCIONES CUTÁNEAS Y DE PARTES BLANDAS

Aunque las bacterias gramnegativas anaerobias no forman parte de la flora normal de la piel (a diferencia de *Peptostreptococcus* y *Propíonibacterium)*, pueden introducirse por una mordedura o por la contaminación de una superficie que haya sufrido un traumatismo. En algunos casos, los microorganismos pueden simplemente colonizar la herida sin producir enfermedad; en otros casos, la colonización puede progresar rápidamente a una enfermedad que ponga en peligro la vida, como la mionecrosis (figura 42-4). B. *fragilis* es el microorganismo que se asocia con una frecuencia mayor a una enfermedad importante.

BACTERIEMIA

En otros tiempos, los anaerobios se consideraron responsables de más del 20% de las bacteriemias clínicamente significativas; sin embargo, estos microorganismos se relacionan actualmente con un 1% a un 3% de estas infecciones. No se conoce adecuadamente la disminución en la incidencia de esta enfermedad, pero probablemente se pueda atribuir al uso generalizado de antibióticos de amplio espectro. El anaerobio que se aisla con una frecuencia mayor en los hemocultivos es B. *fragilis.*



FIGURA42-4. Infección polimlcrobiana sinérgica por *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios. La infección se inició en el escroto y se diseminó con rapidez al tronco y hacia los muslos, con mionecrosis amplia.



FIGURA 42-5. Crecimiento de *Bacteroides fragilis* en agarbilis-esculina para *Bacteroides.* La mayoría de las bacterias anaerobias y aerobias se inhiben por la bilis y la gentamicina en este medio, mientras que los microorganismos del grupo de *B. fragilis* se estimulan con la bilis, son resistentes a la gentamicina y son capaces de hidrolizar la esculina produciendo un precipitado negro.

GASTROENTERITIS

Las cepas de *B. fragilis* productoras de enterotoxinas pueden causar una diarrea acuosa de resolución espontánea. La mayor parte de las infecciones afectan a niños menores de 5 años de edad, si bien la enfermedad se ha descrito también en la población adulta.

Diagnóstico de laboratorio

MICROSCOPÍA

El examen microscópico de las muestras de los pacientes con sospecha de infecciones por anaerobios puede ser de utilidad. Aunque las bacterias se pueden teñir débilmente o hacerlo de forma irregular, el hallazgo de bacilos gramnegativos pleomorfos e irregulares puede aportar una información inicial valiosa.

CULTIVO

Las muestras se deben recoger y transportar al laboratorio en un sistema carente de oxígeno, inocularse rápidamente en medios específicos para el aislamiento de anaerobios, e incubarse en un ambiente anaerobio. Debido a que la mayoría de las infecciones anaerobias son endógenas, es importante recoger las muestras de modo que no se contaminen con la población bacteriana normal que está presente en las mucosas adyacentes. Las muestras se deben mantener también en un ambiente húmedo, ya que la desecación conlleva una pérdida significativa de las poblaciones bacterianas.

La mayoría de los bacteroides crece rápidamente y se deberían detectar tras un período de incubación de 2 días; sin embargo, otros anaerobios gramnegativos precisan de un período más prolongado. Además, algunas veces es difícil aislar todas las bacterias clínicamente significativas debido a la presencia de diferentes microorganismos en las infecciones polimicrobianas. El uso de medios selectivos, como los medios complementados con bilis, ha facilitado el aislamiento de los anaerobios más importantes (figura 42-5). Por otra parte, los medios enriquecidos con sangre Usada estimulan la producción de pigmentos en microorganismos como *Porphywmonas* y *Prevotella* (figura 42-6).

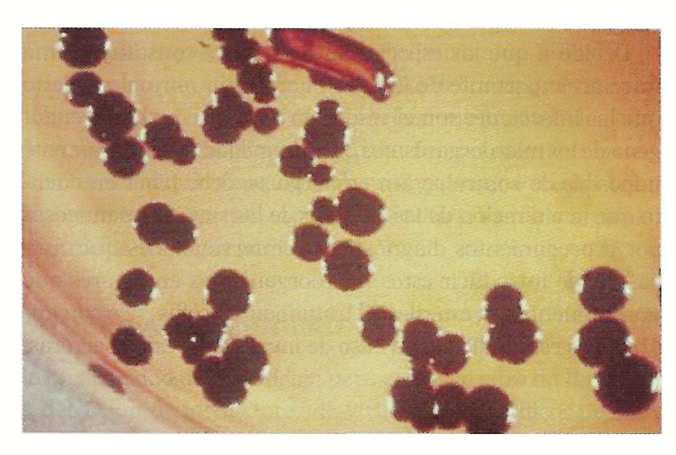


FIGURA 42-6. Crecimiento de *Prevotella* en agar sangre lisado. Obsérvese la pigmentación negra de las colonias.

IDENTIFICACIÓN BIOQUÍMICA

La identificación preliminar del grupo *B. fragilis* se puede efectuar por medio de: 1) la tinción de Gram y la morfología de las colonias; 2) la resistencia a kanamicina, vancomicina y colistina, y 3) la estimulación del crecimiento con bilis al 20%. La identificación definitiva de este grupo y de otros anaerobios gramnegativos se fundamenta en el uso de sistemas bioquímicos comerciales que determinan la actividad de las enzimas

preformadas. La cromatografía gaseosa ha constituido, en algunas ocasiones, una técnica útil y sencilla para detectar los residuos metabólicos (ácidos grasos de cadena corta) y puede emplearse para complementar las pruebas bioquímicas.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento antibiótico combinado con la intervención quirúrgica es el enfoque fundamental para tratar las infecciones anaeróbicas graves. Casi todos los miembros del grupo B. *fragilis,* muchas especies de *Prevotella* y *Porphyromonas,* y algunas cepas de *Fusobacterium* sintetizan |3-Iactamasas. Estas enzimas confieren resistencia a penicilina y a muchas cefalosporinas. Los antibióticos dotados de la mejor actividad frente a los bacilos anerobios gramnegativos son metronidazol, los carbapenémicos (como imipenem) y los inhibidores de |3-lactamasas P-lactámicas (como piperacilina-tazobactam). La prevalencia de la resistencia a clindamicina de *Bacteroides,* la cual está codificada en un plásmido, se ha incrementado; una media del 20% al 25% de las cepas aisladas en EE.UU. son ahora resistentes.

Debido a que las especies de *Bacteroides* constituyen una fracción importante de la flora microbiana normal y puesto que las infecciones son el resultado de la diseminación endógena de los microorganismos, la enfermedad es prácticamente imposible de controlar. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la alteración de las barreras de las superficies mucosas por procedimientos diagnósticos o intervenciones quirúrgicas puede introducir estos microorganismos en lugares que normalmente son estériles. El tratamiento profiláctico con antibióticos está indicado en caso de invasión de estas barreras.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 65 años acudió al servicio de urgencias de un hospital local. Parecía estar enfermo de gravedad, con dolor a la palpación abdominal y fiebre de 40 °C. El paciente fue trasladado al quirófano porque se sospechó una apendicitis. En la laparotomía se encontró un apéndice perforado rodeado de 20 mi de pus maloliente. El pus se drenó y se remitió para cultivo de aerobios y anaerobios. En el postoperatorio, el paciente comenzó con tratamiento antibiótico. La tinción de Gram de la muestra reveló la presencia de una mezcla polimicrobiana de microorganismos, y el cultivo fue positivo para B. fragilis, Escherichia coli *y* Enterococcus faecalis.

1. ¿Qué microorganismo o microorganismos están implicados en formación de abscesos? ¿Qué factores de virulencia intervienen en la formación de abscesos?
2. ¿En qué otras localizaciones del organismo causa infecciones *B. fragilis'!*
3. ¿Qué antibióticos se deben seleccionar para tratar las infecciones polimicrobianas?
4. ¿Qué otros bacilos gramnegativos anaerobios son importantes causas de enfermedad en el ser humano?

Bibliografía

Aldridge KE et al: Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: Distribution of species, fS-lactamase production, and antimicrobial susceptibility patterns, *Antimicrob Agents Chemother* 47:148-156,2003.

Aldridge KE, O'Brien M: In vitro susceptibilities of the *Bacteroides fragilis* group species: Change in isolation rates significantly affects overall susceptibility data, / *Clin Microbio}* 40:4349-4352,2002.

Bjornson AB: Role of humoral factors in host resistance to the *Bacteroides fragilis* group, *Rev Infecí Bis* 12:S161-S168, 1990.

Duerden B: Virulence factors in anaerobes, *Clin Infecí* Dis 18(suppl4):S253-S259, 1994.

Finegold SM, Barón EJ, Wexler HM: *A clinical guide to anaerobio infections,* Belmont, Calif, 1992, Star.

Jousimies-Somer H et al: *Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium,* and other anaerobio gram-negative bacteria. In Murray P et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Jousimies-Somer H, Summanen P: Recent taxonomic changes and terminology update of clinically significant anaerobic gram-negative bacteria (excluding Spirochetes), *Clin Infect Dis* 35(suppl 1):S17-S21, 2002

Lindberg AA et al: Structure-activity relationships in lipopolysaccharides of *Bacíeroides fragilis, Rev Infecí Bis* 12:S133-S140, 1990.

Tessier F et al: Antigenic relationships among *Bacteroides* species studied by rocket-line immunoelectrophoresis, *Int J Syst Bacteriol* 43:191-195, 1993.

Wu S et al: Diversity of the metalloprotease toxin produced by enterotoxigenic *Bacíeroides fragilis, Infect Immun* 70:2463-2471,2002.



Las bacterias del orden Spirochaetales se han agrupado por sus propiedades morfológicas comunes. Estas espiroquetas son bacterias gramnegativas delgadas con forma de hélice (0,1 a 0,5 x 5 a 20 um). El orden Spirochaetales se subdivide en tres familias y en 13 géneros, de los que tres *(Treponema, Borrelia* y *Leptospira)* originan enfermedad en el ser humano (tabla 43-1, cuadro 43-1).

Treponema (cuadro 43-2)

Las dos especies de *Treponema* que producen enfermedad en el ser humano son *Treponema pallidum* (con tres subespecies) y *Treponema carateum.* Todas son morfológicamente idénticas, provocan la misma respuesta serológica en el ser humano y son sensibles a la penicilina. Estos microorganismos se distinguen por sus características epidemiológicas y por su presentación clínica. La subespecie *pallidum* de *T. pallidum* (llamada *T, pallidum* en este capítulo) es el agente etiológico de la **sífilis** venérea; la subespecie *endemicum* de *T. pallidum* produce la sífilis endémica **(bejel);** la subespecie *pertenue* de *T. pallidum* causa la **frambesia,** y *1 carateum* origina la **pinta.** El bejel, la frambesia y la pinta no son enfermedades venéreas. La sífilis se presenta en primer lugar, las otras tres enfermedades treponémicas se exponen al final del capítulo.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

T. pallidum y otros treponemas patógenos relacionados con esta especie son espiroquetas delgadas enroscadas (0,1 a 0,2 x 6 a 20 püii) con extremos rectos puntiagudos. En cada uno de ellos se insertan tres flagelos periplásmicos. Estas espiroquetas son incapaces de desarrollarse en los cultivos acelulares. Se puede lograr un crecimiento limitado de estos microorganismos en cultivos con células epiteliales de conejo, pero la replicación es lenta (el tiempo de duplicación es de 30 horas) y tan sólo se puede mantener durante unas pocas generaciones. Las espiroquetas se consideraron inicialmente bacterias anaerobias estrictas; sin embargo, actualmente se sabe que pueden usar la glucosa de manera oxidativa.

Las espiroquetas son excesivamente delgadas para ser visualizadas al microscopio óptico en las muestras teñidas con Gram o con Giemsa. Sin embargo, las formas móviles se pueden observar en el microscopio de campo oscuro o mediante la tinción con anticuerpos específicos antitreponema marcados con colorantes fluorescentes.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La incapacidad de *T. pallidum* para crecer *in vitro* ha limitado la detección de los factores de virulencia específicos de este microorganismo. Sin embargo, varios investigadores han logrado clonar genes de *T. pallidum* en *Escherichia coli,* y han aislado sus productos proteicos. Varios productos génicos se han asociado de manera específica a las cepas virulentas, aunque aún no se ha definido su función en la patogenia. Las proteínas de la membrana externa intervienen en la adherencia a la superficie de las células del organismo anfitrión, y las espiroquetas virulentas producen hialuronidasa, la cual facilita la infiltración perivascular. Las espiroquetas virulentas están recubiertas por fibronectina de la célula del organismo anfitrión, la cual puede protegerlas frente a la fagocitosis.

La destrucción tisular y las lesiones que se observan en la sífilis se deben fundamentalmente a la respuesta inmunitaria del paciente a la infección. La evolución clínica de la sífilis se divide en tres fases. La fase inicial o **sífilis primaria** se caracteriza por la formación de una o más lesiones cutáneas **(chancros)** en el lugar de entrada de las espiroquetas (figura 43-1). Aunque las bacterias se diseminan a través del torrente circulatorio poco después de la infección, el chancro representa el sitio principal de replicación inicial. El examen histológico de la lesión revela la presencia de endarteritis y periarteritis

TABLA 43-1. Géneros con importancia médica en el orden de Spirochaetales

Spirochaetales	Enfermedad humana	Agente biológico
Familia Spirochaetaceae		
Género *Borrelia*	Fiebre recurrente epidémica Fiebre recurrente epidémica Borreliosis de Lyme	*Borrelia recurrentis* Muchas especies de *Borrelia* *Borrelia burgdorferí, Borrelia garinii, Borrelia afzelii*
Género *Treponema*	Sífilis Bejel Frambesia Pinta	*Treponema pallidum* subesp. *pallidum* *T. pallidum* subesp. *endemicum* *T. pallidum* subesp. *pertenue* *Treponema carateum*
Familia Leptospiraceae		
Género *Leptospira*	Leptospirosis	Especies de *Leptospira*

CUADRO 43-1. Espiroquetas destacadas

Microorganismo	Origen histórico
Treponema	*trepo,* giro; *nema,* hebra (hebra que gira; en referencia a la morfología de las bacterias)
T. pallidum	*pallidum,* pálido (en referencia a la ausencia de tinción de estos microorganimos con los colorantes convencionales)
T. carateum	*córate,* nombre de una enfermedad sudamericana, la pinta
Borrelia	Su nombre procede de A. Borrel
B. recurrentis	*recurrens,* recurrente (en referencia a la fiebre recidivante)
B. hermsii	*hermsii,* de hermsi (debe su nombre a la garrapata que actúa como vector, *Ornithodoros hermsii)*
B. burgdorferí	Recibe su nombre de W. Burgdorfer
Leptospira	*lepto,* delgado; *spira,* espiral (una espiral delgada; en referencia a la morfología de estas bacterias)

(características de las lesiones sifilíticas en todas las fases) e infiltración de la úlcera por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Las espiroquetas son ingeridas por las células fagocíticas, pero suelen sobrevivir. En la **sífilis secundaria** aparecen los signos clínicos de enfermedad diseminada, con importantes lesiones cutáneas distribuidas por toda la superficie corporal (figura 43-2). Pueden ocurrir remisiones espontáneas después de las fases primaria y secundaria, o bien la enfermedad puede progresar a la **última fase,** la sífilis tardía, en la que se pueden afectar prácticamente todos los tejidos. Cada fase representa una multiplicación localizada de espiroquetas y la destrucción tisular. Aunque la replicación es lenta, en el chancro inicial existe un elevado número de microorganismos, al igual que en las lesiones de la sífilis secundaria, lo que hace que el paciente sea muy infeccioso en estos estadios.

EPIDEMIOLOGÍA

La sífilis tiene una distribución universal y es la tercera enfermedad bacteriana de transmisión sexual más frecuente en EE.UU. (después de las infecciones por *Chlamydia* y *Neisseria gonorrhoeae).* La incidencia de la enfermedad ha disminuido

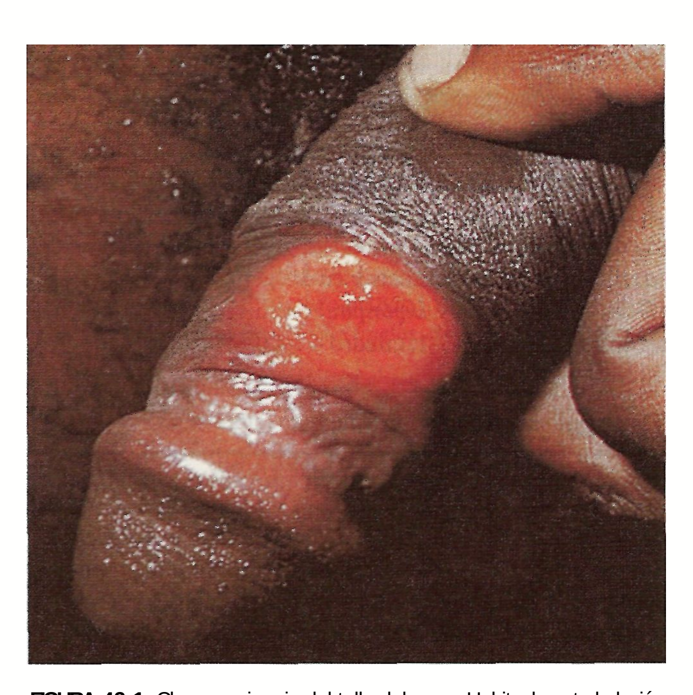


FIGURA 43-1. Chancro primario del tallo del pene. Habitualmente la lesión es indolora a no ser que exista una infección bacteriana secundaria. La lesión contiene un gran número de espiroquetas. (Tomado de Morse S et al: *Atlas ofsexually transmitteddiseases andAIDS,* St Louis, 2003, Mosby.)

como consecuencia de la introducción del tratamiento con penicilina en los años cuarenta, aunque se han descrito incrementos periódicos asociados a modificaciones de los hábitos sexuales (p. ej., utilización de pildoras anticonceptivas en la década de los sesenta, casas de baño para público homosexual en la década de los setenta, aumento de la prostitución relacionado con el consumo de cocaína *crack* en la década de los noventa). Sin embargo, no se refiere un elevado número de infecciones, lo que contribuye a subestimar la verdadera incidencia de esta entidad.

La sífilis natural es exclusiva del ser humano y no se conocen otros organismos anfitriones naturales. *T. pallidum* es un microorganismo muy lábil incapaz de sobrevivir a la desecación o a la acción de los desinfectantes. Por tanto, la sífilis no se

CUADRO 43-2. Resumen de las infecciones por *Treponema*

Fisiología y estructura:
Espiroquetas delgadas y en forma de espiral (0,1 a 0,2 x 6 a 20 ^m)
No se pueden ver con las tinciones de Gram o de Giemsa; se observan con un microscopio de campo oscuro
No pueden crecer in vitro, excepto en cultivos celulares seleccionados

Factores de virulencia:
Las proteínas de la membrana externa facilitan la adherencia a las células del anfitrión
La hialuronidasa puede facilitar la infiltración perivascular
La capa de fibronectina protege frente a la fagocitosis
La destrucción tisular resulta fundamentalmente de la respuesta inmune del anfitrión a la infección

Epidemiología:
Los seres humanos son los únicos anfitriones naturales
La sífilis venérea se transmite mediante contacto sexual directo o de manera congénita; los pacientes de riesgo son adolescentes o adultos sexualmente activos y los hijos de madres con enfermedad activa
Otras infecciones por *Treponema* se transmiten por el contacto de las membranas mucosas con las lesiones infectadas; las infecciones congénitas son raras; los pacientes de riesgo son niños o adultos en contacto con lesiones infecciosas
Las sífilis venérea tiene una distribución universal; la sífilis endémica (bejel) ocurre en el desierto y en regiones templadas del norte de África, Oriente Medio y el norte de Australia; la frambesia ocurre en las regiones tropicales o desérticas de África, Sudamérica e Indonesia; la pinta ocurre en las zonas tropicales de Centroamérica y de Sudamérica
No tiene una incidencia estacional

Enfermedades:
Sífilis venérea *(Treponema pallidum* subesp. *pallidum)*
Sífilis endémica *(Treponema pallidum* subesp. *endemicum)*
Frambesia *(Treponema pallidum* subesp. *pertenué)*
Pinta *(Treponema carateum)*

Diagnóstico:
Microscopía (campo oscuro o DFA) y serología (véase tabla 43-2)

Tratamiento, prevención y control:
Penicilina es el fármaco de elección; si el paciente es alérgico a la penicilina, se administra tetraciclina o doxiciclina
Se debe hacer hincapié en las prácticas sexuales seguras, y se debe tratar a las parejas sexuales de los pacientes infectados
La sífilis endémica, la frambesia y la pinta se pueden eliminar mediante la organización de medidas de salud pública (tratamiento, educación); sin embargo, estos esfuerzos no se han aplicado de manera constante

puede propagar por el contacto con objetos inanimados como los retretes. La vía más frecuente de propagación es el contacto sexual directo. La enfermedad se puede adquirir también de forma congénita o mediante la transfusión de sangre contaminada. La sífilis no es muy contagiosa; el riesgo de que un individuo contraiga la enfermedad después de un único contacto sexual se estima en alrededor del 30%. Sin embargo, la contagiosidad depende de la fase de la enfermedad del individuo infeccioso. Como ya se dijo previamente, las espiroquetas no pueden sobrevivir en las superficies secas de la piel. Por tanto, *Tí pallidum* se contagia fundamentalmente durante las primeras fases de la enfermedad, cuando hay muchos microorganismos presentes en las lesiones cutáneas o mucosas húmedas. Durante las primeras fases del proceso, el paciente tiene bacteriemia, la cual puede persistir hasta 8 años en ausencia de tratamiento. La transmisión congénita de la madre al feto puede tener lugar en cualquier momento durante este período. Después de 8 años, la enfermedad puede permanecer activa, pero no se cree que ocurra bacteriemia.

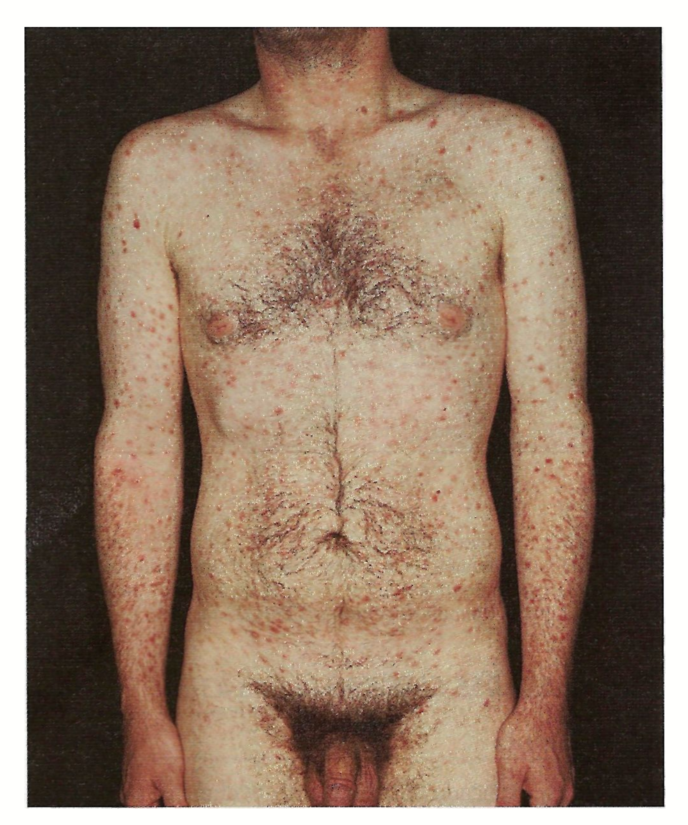


FIGURA 43-2. Exantema diseminado en la sífilis secundaria. (Tomado de Habif TP: *Clinical dermatology: A color guide to diagnosis and therapy,* St Louis, 1996, Mosby.)

Con la introducción de tratamientos antimicrobianos eficaces, la incidencia de la sífilis tardía (terciaria) ha disminuido de manera considerable. Aunque el tratamiento antibiótico ha comportado una disminución de la duración de la fase de infectividad de los individuos infectados, la incidencia de la sífilis primaria y de la sífilis secundaria ha continuado siendo alta como consecuencia de los hábitos sexuales, especialmente de la prostitución destinada a costear el consumo de drogas. La incidencia de la sífilis congénita se corresponde con el patrón de sífilis en las mujeres en edad fértil. Se debe tener en cuenta que cuando existen lesiones genitales activas, el paciente tiene un mayor riesgo de transmitir y de adquirir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

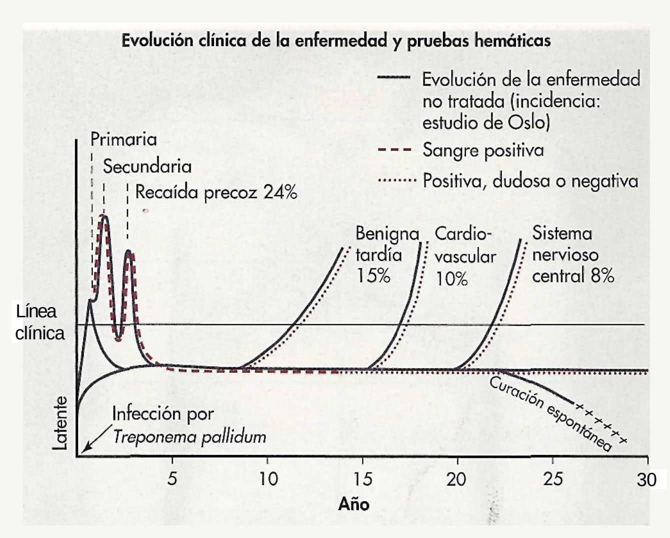


FIGURA 43-3. La evolución natural de la sífilis adquirida no tratada se describió detalladamente en la Universidad de Oslo (Noruega). (Modificado de Morgan H: *South Medí* 26:18-22,1933; datos de incidencia tomados de Clark E, Danbolt *H:¡Chron Dis* 2:311-344,1955.)

TABLA 43-2. Pruebas diagnósticas de la sífilis

Prueba diagnóstica	Método de examen
Microscopía	Campo oscuro Tinción directa con anticuerpos fluorescentes
Cultivo	No disponible
Serología	Pruebas no treponémicas *Venereal Disease Research* Prueba de laboratorio (VDRL) Reagina plasmática rápida (RPR) Prueba de la reagina sérica no calentada (USR) Prueba sérica con rojo de toluidina no calentada (TRUST) Pruebas treponémicas Prueba con anticuerpos absorbidos fluorescentes frente a treponema (FTA-ABS) Prueba de aglutinación de partículas de *Treponema paltidum* (TP-PA) Enzimoinmunoanálisis (E1A)

ENFERMEDADES CLÍNICAS (figura 43-3)

Sífilis primaria

Como se ha explicado anteriormente, el chancro sifilítico inicial se desarrolla en el lugar de inoculación de las espiroquetas. Las lesiones aparecen inicialmente en forma de pápula, pero después se erosionan para convertirse en una **úlcera indolora** con bordes elevados (véase figura 43-1). En la mayoría de los pacientes se desarrollan linfadenopatías regionales indoloras entre 1 y 2 semanas después de la aparición del chancro, el cual representa un foco local para la proliferación de las espiroquetas. En el chancro están presentes numerosas espiroquetas que se pueden diseminar en el organismo a través del sistema linfático y de la sangre. El hecho de que la úlcera se cure de manera espontánea a lo largo de los dos meses siguientes proporciona al paciente una sensación de falso alivio.

Sífilis secundaria

Los indicios clínicos de la enfermedad diseminada denotan el comienzo de la segunda fase de la sífilis. En este estadio, los pacientes presentan de forma característica un síndrome seudogripal con dolor de garganta, cefalea, fiebre, mialgias (dolores musculares), anorexia, linfadenopatías (inflamación de los ganglios linfáticos) y un exantema mucocutáneo generalizado (véase figura 43-2). El síndrome seudogripal y las linfadenopatías suelen aparecer primero y se siguen varios días después por el exantema cutáneo diseminado. El exantema puede ser variable (macular, papular, pustular), puede cubrir toda la superficie cutánea (incluyendo las palmas y las plantas) y se puede resolver lentamente en un período que comprende desde semanas hasta meses. Al igual que en el caso del chancro primario, el exantema de la sífilis secundaria es muy infeccioso. El exantema y los síntomas desaparecen de forma espontánea, y el paciente pasa a la fase de latencia o clínicamente inactiva de la enfermedad.

Sífilis tardía

Una pequeña proporción de casos puede evolucionar a una fase terciaria de la sífilis. La inflamación difusa y crónica que caracteriza a la sífilis tardía puede producir una gran destrucción en casi cualquier órgano o tejido (p. ej., arterias, demencia, ceguera). Las lesiones granulomatosas **(gomas)** se pueden encontrar en el hueso, la piel y en otros tejidos. La nomenclatura de la sífilis tardía refleja los órganos que están especialmente afectados (p. ej., neurosífilis, sífilis cardiovascular). Se ha descrito un incremento de la incidencia de neurosífilis a pesar del tratamiento adecuado de la sífilis precoz en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Sífilis congénita

Las infecciones intrauterinas pueden producir una enfermedad fetal grave que origina infecciones latentes, malformaciones multiorgánicas, o la muerte del feto. Las mayoría de los niños infectados nace sin indicios clínicos de la enfermedad, pero se puede producir una rinitis que se sigue de un exantema maculopapular generalizado y descamativo. Las malformaciones dentales y óseas, la ceguera, la sordera y la sífilis cardiovascular son frecuentes en niños no tratados que sobreviven a la presentación inicial de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO (tabla 43-2)

Microscopía

El diagnóstico de la sífilis primaria, secundaria o congénita se puede hacer rápidamente mediante el examen con un micros-

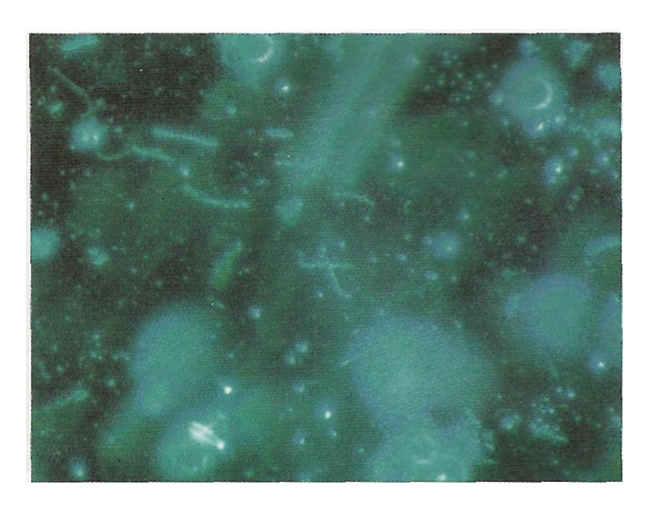


FIGURA 43-4. *Treponema pallidum* en un estudio de microscopía de campo oscuro. (Tomado de Peters W, Gilíes HM: *A color atlas of tropical medicine andparasitology,* ed 4, London, 1995, Wolfe.)

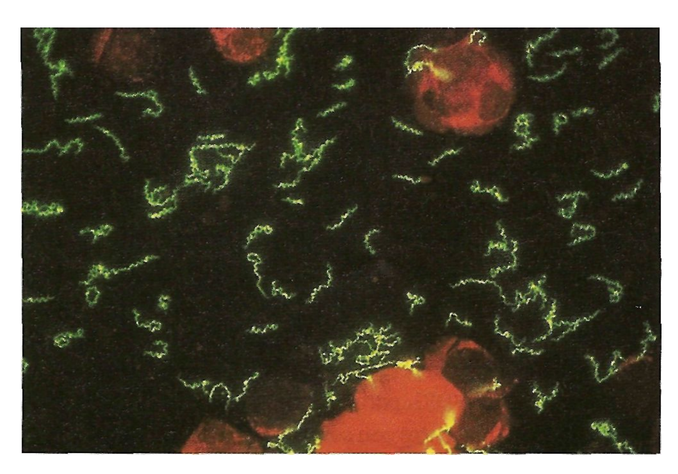


FIGURA 43-5. *Treponema pallidum* en una prueba con anticuerpos fluorescentes directos frente a este patógeno. (Tomado de Morse S et al: *Atlas ofsexually transmitted diseases and AIDS,* St Louis, 2003, Mosby.)

TABLA 43-3. Sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas de la sífilis

Prueba	Sensibilidad (%)				Especificidad (%)
	Primaria	Secundaria	Latente	Tardía	
No treponémicos					
VDRL	78 (74-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)	98 (96-99)
RPR	86 (77-100)	100	98 (95-100)	73	98 (93-99)
USR	80 (72-88)	100	95 (88-100)		99
TRUST	85 (77-86)	100	98 (95-100)		99 (98-99)
Treponémicos					
FTA-ABS	84 (70-100)	100	100	96	97 (94-100)
TP-PA	88 (86-100)	100	100		96 (95-100)

FTA-ABS, prueba con anticuerpos absorbidos fluorescentes frente a treponema; RPR, reagina plasmática rápida; TP-PA, aglutinación de partículas de *T. pallidum;* TRUST, prueba sérica con rojo toluidina no calentada; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory.*

copio de campo oscuro de los exudados de las lesiones cutáneas (figura 43-4). Sin embargo, esta prueba sólo es fiable cuando el material clínico con espiroquetas que se mueven activamente se examina de manera inmediata por un especialista en microscopia con experiencia. Las espiroquetas no sobreviven el transporte hasta el laboratorio, y los restos tisulares se pueden confundir con espiroquetas. No se debe examinar el material recogido de las muestras bucales y rectales debido a su contaminación por espiroquetas bucales no patógenas. Una prueba de mayor utilidad en la detección de *T. pallidum* es la prueba de anticuerpos fluorescentes directos. Se utilizan anticuerpos treponémicos marcados con fluoresceína para teñir las bacterias (figura 43-5). La prueba es específica para los treponemas patógenos, por lo que se pueden examinar muestras tanto bucales como rectales. Igualmente, permite teñir las espiroquetas inmóviles, por lo que no es preciso examinar las muestras inmediatamente después de su obtención. Asimismo, se han utilizado tinciones histológicas para poner de manifiesto la presencia de treponemas en muestras tisulares. Las tinciones de plata son las más utilizadas.

Cultivo

No se debe tratar de cultivar de *T. pallidum* en condiciones *in vitro* debido a la incapacidad del microorganismo de crecer en cultivos artificiales.

Serología

La sífilis se diagnostica en la mayor parte de los pacientes mediante las pruebas serológicas. Se utilizan dos tipos generales de pruebas, las pruebas biológicamente inespecíficas (no treponémicas) y las pruebas treponémicas específicas (tabla 43-3).

Las pruebas **no treponémicas** determinan los anticuerpos de tipo IgG e IgM (llamados también **anticuerpos reagínicos)** desarrollados frente a los lípidos que se liberan de las células da-

nadas durante la fase precoz de la enfermedad y están presentes en la superficie celular de los treponemas. El antígeno que se usa para las pruebas no treponémicas es la **cardiolipina,** la cual se obtiene del corazón de las vacas. Las dos pruebas que se usan con una frecuencia mayor son la **prueba *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL)** y la **prueba de la reagina plasmática rápida (RPR).** Ambas pruebas miden la floculación del antígeno cardiolipínico con el suero del paciente. Ambas pruebas se pueden efectuar de forma rápida, aunque se debe inactivar el complemento en el suero 30 minutos antes de que se pueda realizar la prueba del VDRL. Tan sólo se puede utilizar la prueba del VDRL para analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con sospecha de neurosífilis.

Las **pruebas treponémicas** se basan en anticuerpos específicos que se usan para confirmar las reacciones positivas en las pruebas del VDRL o RPR. Los resultados de las pruebas treponémicas pueden ser positivos antes de que se hagan positivos los resultados de las pruebas no treponémicas en la sífilis primaria, o pueden permanecer positivos cuando las pruebas inespecíficas se tornan negativas en algunos pacientes con sífilis tardía. Las pruebas que se usan con una mayor frecuencia son la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) y la aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA). La prueba FTA-ABS es una prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos. Las células de *T. pallídum* inmovilizadas en portaobjetos se utilizan como antígeno. El portaobjetos se recubre de suero del paciente, que se ha mezclado con un extracto de treponemas no patógenos. A continuación se añaden antibióticos antihumanos marcados con fluoresceína con el propósito de detectar la presencia de anticuerpos específicos en dicho suero. La prueba TP-PA es una prueba de aglutinación microtiter. Se mezclan partículas de gelatina sensibilizadas con antígenos de *T. pcdlidum* con diluciones del suero del paciente. Las partículas se aglutinan cuando existen anticuerpos. Recientemente se han puesto a punto diversos **enzimoinmunoanálisis (EIA)** que parecen disponer de unas sensibilidades y especificidades semejantes a las de las pruebas FTA y TP-PA.

Puesto que las reacciones positivas con las pruebas no treponémicas se producen al final de la primera fase de la enfermedad, los hallazgos serológicos son negativos en muchos pacientes que tienen chancros. Sin embargo, los resultados serológicos son positivos en los tres primeros meses en todos los pacientes, y permanecen positivos en los pacientes con sífilis secundaria no tratada. Los títulos de anticuerpos disminuyen lentamente en pacientes con sífilis no tratada, y los resultados serológicos son negativos en alrededor del 25% al 30% de los pacientes con sífilis tardía. Aunque los resultados de las pruebas treponémicas suelen mantenerse positivos durante toda la vida de la persona que ha padecido sífilis, la obtención de resultados negativos no es fiable en los pacientes aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El tratamiento con éxito de la sífilis primaria y secundaria y, en menor medida, de la sífilis tardía lleva a una disminución de los títulos en las pruebas del VDRL y RPR. Por tanto, estas pruebas se pueden usar para controlar la eficacia del tratamiento, aunque la seroconversión es más lenta en pacientes con enfermedad en estadio avanzado, en aquellos con títulos iniciales muy elevados y en los que han tenido previamente sífilis. Las pruebas treponémicas se ven influidas en menor medida por el tratamiento que las pruebas VDRL y RPR, observándose seroconversión en menos del 25% de los pacientes tratados con éxito durante la primera fase de la enfermedad.

CUADRO 43-3. Situaciones que se asocian a falsos positivos en los resultados de las pruebas serológicas

Pruebas no treponémicas	Pruebas treponémicas
Infección vírica	Pioderma
Artritis reumatoide	Tumores cutáneos
Lupus eritematoso sistémico	Acné común
Enfermedad aguda o crónica	Micosis
Embarazo	Úlceras crurales
Vacunación reciente	Artritis reumatoide
Drogadicción	Psoriasis
Lepra	Lupus eritematoso sistémico
Malaria	Embarazo
	Drogadicción
	Herpes genital

La especificidad de las pruebas no treponémicas es de al menos el 98%. Sin embargo, se obtienen resultados falsos positivos temporales en pacientes con enfermedades febriles agudas, con posterioridad a una vacunación, y en mujeres embarazadas. Las reacciones falsas positivas mantenidas se registran con una mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas autoinmunitarias o infecciones que afectan al hígado o que causan una gran destrucción tisular. La especificidad de las pruebas treponémicas oscila entre un 97% y un 99%, y la mayoría de los falsos positivos se da en pacientes con niveles elevados de inmunoglobulinas y enfermedades autoinmunitarias (cuadro 43-3). Muchos de los falsos positivos se pueden eliminar usando una prueba de transferencia de Western, la cual podría convertirse en la prueba de confirmación preferida.

La obtención de resultados positivos en las pruebas serológicas en los hijos de madres infectadas pueden representar la transferencia pasiva de anticuerpos o una respuesta inmunitaria específica frente a la infección. Estas dos posibilidades se distinguen al determinar el título de anticuerpos en los sueros del niño a lo largo de un período de 6 meses. El título de anticuerpos en los niños no infectados disminuye hasta alcanzar valores indetectables a los 3 meses de nacer, mientras que permanece elevado en los niños aquejados de sífilis congénita.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La penicilina es el fármaco de elección para tratar las infecciones por *T. pallidum.* El antimicrobiano penicilina benzatina de acción prolongada se usa durante las fases iniciales de la sífilis, mientras que penicilina G se recomienda en la sífilis congénita y la sífilis tardía. En los pacientes alérgicos a penicilina se pueden administrar como alternativas tetraciclina y doxi-

ciclina. La penicilina constituye el único tratamiento de la neurosífilis; por tanto, se debe desensibilizar a los pacientes alérgicos a este antibiótico. Lo mismo es aplicable a las mujeres gestantes, las cuales no se deben tratar con tetraciclinas.

Puesto que no se dispone de ninguna vacuna protectora, la sífilis tan sólo se puede controlar mediante hábitos sexuales seguros, y el contacto y tratamiento correcto de las parejas sexuales de los pacientes que tienen infecciones demostradas. El control de la sífilis y de otras enfermedades venéreas se ha complicado como consecuencia del aumento de la práctica de la prostitución entre los drogadictos.

Otros treponemas

Hay otras tres enfermedades treponémicas no venéreas importantes: bejel, frambesia y pinta. Estas enfermedades se observan principalmente en los niños muy pobres. La subespecie *endemicum* de *T. pallidum* es el agente etiológico del **bejel,** conocido también como **sífilis endémica.** La enfermedad se transmite de una persona a otra por compartir utensilios de comida contaminados. Las lesiones bucales iniciales rara vez se observan, pero las lesiones secundarias incluyen pápulas bucales y placas mucosas. Los gomas de la piel, los huesos y la nasofaringe son manifestaciones tardías. La enfermedad se observa en África, Asia y Australia.

T. *pertenue* es el agente etiológico de la **frambesia,** una enfermedad granulomatosa en la que los pacientes presentan lesiones cutáneas en la fase inicial de la enfermedad (figura 43-6), y posteriormente presentan lesiones destructivas en la piel, los huesos y los ganglios linfáticos. La enfermedad se observa en las zonas tropicales primitivas de Sudamérica, África central y el sudeste asiático, y se extiende por contacto directo con las lesiones cutáneas infectadas.



FIGURA 43-6. Los nodulos papilomatosos y elevados característicos de tas fases iniciales de la frambesia tienen una distribución amplia y son indoloros. Contienen numerosas espiroquetas, que se ven con facilidad en los estudios con microscopio de campo oscuro. (Tomado de Peters W, Gilíes HM: *A color atlas of tropical medicine and parasitology,* ed 4, London, 1995, Wolfe.)

I. *carateum* produce la **pinta,** una enfermedad que afecta fundamentalmente a la piel. Se forman unas pequeñas pápulas pruriginosas en la superficie cutánea después de un período de incubación de 1 a 3 semanas. Estas lesiones aumentan de tamaño y persisten durante meses o años antes de desaparecer. A lo largo de los años se pueden formar lesiones diseminadas, recurrentes e hipopigmentadas que dan lugar a cicatrices y a alteraciones desfigurantes. La pinta se registra en Centroamérica y en Sudamérica, y se transmite también por contacto directo con las lesiones infectadas.

El bejel, la frambesia y la pinta se diagnostican en una zona endémica por sus manifestaciones clínicas características. El diagnóstico de la frambesia y de la pinta se confirma mediante la detección de las espiroquetas en las muestras cutáneas con un microscopio de campo oscuro, pero esta prueba no se puede utilizar para detectar las espiroquetas en pacientes portadores de las lesiones bucales del bejel. Los resultados de las pruebas serológicas de la sífilis son también positivos.

El tratamiento de estas entidades se ha basado en la administración de penicilina, tetraciclina y cloranfenicol. Las enfermedades se controlan mediante el tratamiento de los individuos infectados y la eliminación de la transmisión de una persona a otra.

Borrelia (cuadro 43-4)

Las especies pertenecientes al género *Borrelia* causan dos infecciones importantes en el ser humano: la fiebre recurrente y la enfermedad de Lyme. La fiebre recurrente es un síndrome febril que se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y septicemia separados por períodos en los que el paciente está afebril. Se conocen dos formas de la enfermedad. *Borrelia recurrentis* es el agente etiológico de la **fiebre recurrente epidémica** o **transmitida por piojos,** y se transmite de una persona a otra mediante el **piojo** del cuerpo humano *(Pediculus humanus).* La **fiebre recurrente endémica** se debe, al menos, a 15 especies de *Borrelia* y se propaga a través de las **garrapatas blandas** infectadas del género *Ornithodoros.*

La historia de la **enfermedad de Lyme** comenzó en 19 77, año en el que se observó un número anómalo de niños con artritis en Lyme, Connecticut, EE.UU. Cinco años después, W. Burgdorfer descubrió la espiroqueta que causaba esta enfermedad. La enfermedad de Lyme es una enfermedad transmitida por garrapatas con unas manifestaciones clínicas variadas, entre las que se encuentran alteraciones dermatológicas, reumatológicas, neurológicas y cardíacas. Inicialmente se pensó que todos los casos de enfermedad de Lyme (o borreliosis de Lyme) se debían a un único microorganismo, *B. burgdorferi.* Sin embargo, estudios posteriores han determinado que un complejo compuesto por, al menos, 10 especies de *Borrelia* es el responsable de la enfermedad de Lyme en los animales y en el ser humano. Tres especies *(B. burgdorferi, Borrelia garinii, Borrelia afzelii)* producen la enfermedad en el ser humano, *B. burgdorferi* lo hace en EE.UU. y en Europa, y *Borrelia garinii* y

CUADRO 43-4. Resumen de las infecciones por *Borrelia*

Fisiología y estructura:
Las espiroquetas miden 0,2 a 0,5 x 8 a 30 um
Se pueden observar cuando se tiñen con colorantes de anilinas (tinciones de Giemsa y de Wright)
Pueden crecer en cultivos, pero las bacterias son microaerófilas y tienen requerimientos nutricionales exigentes

Factores de virulencia:
Las borrelias responsables de la fiebre recurrente son capaces de sufrir una transformación antigénica y evitar la eliminación inmune; los períodos febriles y afebriles son el resultado de la variación antigénica
La reactividad inmune frente a los agentes de la enfermedad de Lyme puede ser responsable de la enfermedad clínica

Epidemiología:
Fiebre recurrente epidémica: transmitida de una persona a otra; reservorio: ser humano; vector: piojo del cuerpo humano
Fiebre recurrente endémica: transmitida de los roedores a los humanos; reservónos: roedores, pequeños mamíferos y garrapatas blandas; vector: garrapatas blandas
Los individuos de riesgo para la fiebre recurrente son los que están expuestos a los piojos (enfermedad epidémica) en malas condiciones sanitarias y de hacinamiento, y aquellos que están expuestos a las garrapatas (enfermedad endémica) en las zonas rurales
La fiebre recurrente epidémica es endémica en Etiopía, Ruanda y las estribaciones andinas
La fiebre recurrente endémica tiene una distribución universal y se ve en los estados del oeste de EE.UU.
Enfermedad de Lyme: transmitida por garrapatas duras de los ratones a los humanos; reservónos: ratones, ciervos, garrapatas; los vectores incluyen a *Ixodes scapularís* en el este de EE.UU., *Ixodes paáficus* en el oeste de EE.UU., *Ixodes rícinus* en Europa e *Ixodes persulcatus* en Europa del Este y en Asia
Los individuos con alto riesgo de padecer la enfermedad de Lyme son los que están expuestos a las garrapatas en zonas de alta endemicidad
La enfermedad de Lyme tiene una distribución universal
La incidencia estacional se corresponde con los patrones de alimentación de los vectores; la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme en EE.UU. ocurren al final de la primavera y al inicio del verano (patrón de alimentación de las garrapatas en fase de ninfa)

Enfermedades:
Fiebre recurrente epidémica: el agente etiológico es *Borrelia recurrentis*
Fiebre recurrente endémica: muchas especies del género *Borrelia* son responsables
Enfermedad de Lyme: *Borrelia burgdorferi* origina enfermedad en EE.UU. y Europa; *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii* causan enfermedad en Europa y Asia

Diagnóstico:
Véase tabla 43-5

Tratamiento, prevención y control:
Para la fiebre recurrente, el tratamiento es tretraciclina o eritromicina
En la enfermedad de Lyme localizada precoz o diseminada, el tratamiento consiste en la administración de amoxicilina, tetracilina o cefuroxima; las manifestaciones tardías se tratan con penicilina intravenosa o ceftriaxona
La exposición al insecto vector se puede disminuir usando insecticidas, aplicando repelentes para insectos en la ropa y llevando ropas protectoras que reduzcan la exposición de la piel a los insectos

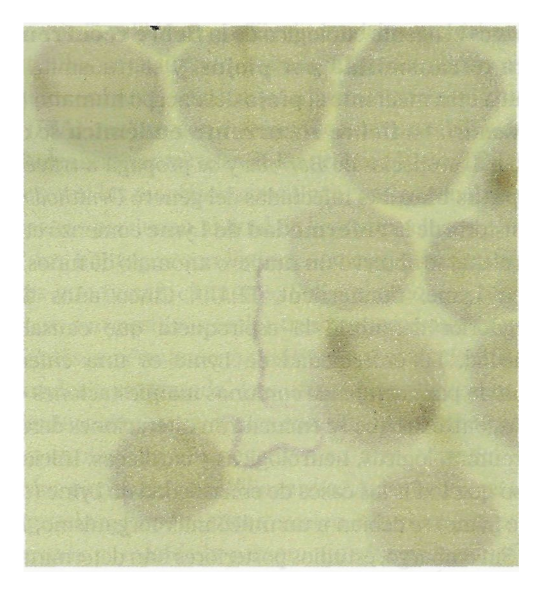


FIGURA 43-7. Microorganismos de *Borrelia* presentes en la sangre de este paciente con fiebre recurrente endémica (tinción de Giemsa).

Borrelia afzelii en Europa y en Japón. En este capítulo, la exposición se centra en las infecciones por *B. burgdorferi*.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los miembros del género *Borrelia* son espiroquetas gramnegativas que se tiñen débilmente. Suelen ser más grandes que otras espiroquetas (0,2 a 0,5 x 8 a 30 u,m), se tiñen bien con colorantes de anilinas (p. ej., tinción de Giemsa o de Wright), y se pueden observar con facilidad mediante el microscopio óptico en las extensiones de sangre periférica de los pacientes con fiebre recurrente (figura 43-7), pero no en los que padecen la enfermedad de Lyme. Poseen entre 7 y 20 flagelos periplásmicos (dependiendo de la especie) localizados entre el cilindro periplásmico y la envoltura externa, los cuales se encargan de la movilidad del microorganismo (figura 43-8). Las borrelias son microaerófilas y tienen unas necesidades nutricionales exigentes (es decir, requieren N-acetilglucosamina y ácidos grasos saturados e insaturados de cadena larga). Las especies que se han cultivado con éxito tienen tiempos de generación de 18 horas o superiores. Debido a que el cultivo generalmente no suele arrojar resultados satisfactorios, el diagnóstico de las enfermedades producidas por las borrelias se hace mediante la microscopía (fiebre recurrente) o la serología (enfermedad de Lyme).

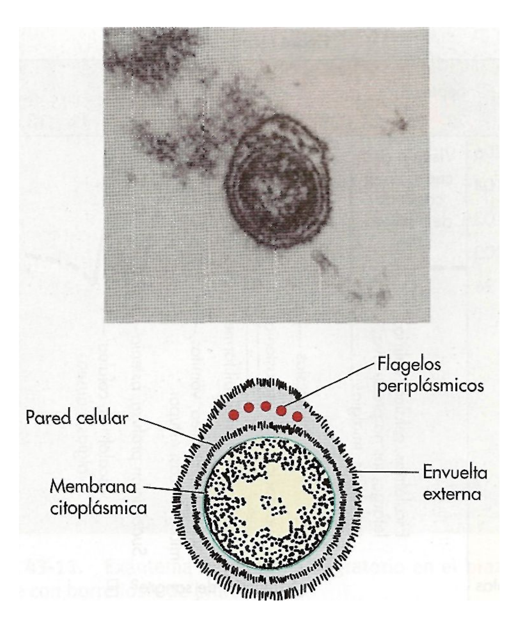


FIGURA 43-8. Microscopía electrónica y dibujo de un corte transversal de *Borrelia burgdorferí*, la bacteria que produce la borreliosis de tyme. El centro protoplásmico de la bacteria está rodeado de una membrana citoplásmica y una pared celular convencional. Esta se encuentra rodeada a su vez de una membrana externa o vaina. Entre el centro protoplásmico y la vaina externa están los flagelos periplásmicos (llamados también fibrillas axiales), que se encuentran anclados a cada uno de los extremos de la bacteria y se enroscan alrededor del centro protoplásmico. (Tomado de Steere AC et al: *N EnglJ Med* 308:733-740,1983)

PATOGENIA E INMUNIDAD

Después de que un individuo se expone a los artrópodos infectados, las borrelias se diseminan a través de la sangre a numerosos órganos. Los miembros de este género no sintetizan ninguna toxina conocida y se eliminan rápidamente cuando se genera una respuesta humoral específica. Los episodios periódicos febriles y afebriles de la fiebre recurrente aparecen como consecuencia de la capacidad de las borrelias de sufrir variaciones antigénicas. Cuando se forman anticuerpos específicos de tipo IgM, tiene lugar la aglutinación y la lisis mediada por el complemento, y las borrelias se eliminan rápidamente de la sangre. Sin embargo, los microorganismos que se encuentran en los tejidos pueden alterar las proteínas específicas de serotipo de la envoltura externa mediante reordenamientos génicos y presentarse como microorganismos diferentes desde el punto de vista antigénico. Las manifestaciones clínicas de la fiebre recurrente responden en parte a la liberación de la endotoxina por el microorganismo.

Los linfocitos B. *burgdorferí* están presentes en la piel a bajas concentraciones cuando se desarrolla el eritema migratorio. Esto se ha observado por el cultivo del microorganismo de las lesiones cutáneas o por la detección de los ácidos nucleicos bacterianos mediante amplificaciones por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es raro que se aislen espiroquetas a partir de las muestras clínicas en las fases avanzadas de la enfermedad. Se ignora si los microorganismos viables producen estas manifestaciones tardías de la enfermedad o bien re-

Infección	Reservorio	Vector
Fiebre recurrente epidémica (transmitida por el piojo)	Humanos	Piojo del cuerpo humano
Fiebre recurrente endémica (transmitida por garrapata)	Roedores, garrapatas blandas	Garrapata blanda
Enfermedad de Lyme	Roedores, ciervos, animales domésticos, garrapatas duras	Garrapata dura

FIGURA 43-9. Epidemiología de las infecciones por *Borrelia.*

presentan la reactividad cruzada a los antígenos de *Borrelia.* Aunque la respuesta inmunitaria al microorganismo se encuentra reducida en el momento de aparición de las lesiones cutáneas, a lo largo de los meses o años siguientes se fabrican anticuerpos encargados de inducir la eliminación de las borrelias mediada por el complemento.

EPIDEMIOLOGÍA

Como ya se ha mencionado, el agente etiológico de la fiebre recurrente epidémica es B. *recurrentis,* el vector es el piojo del cuerpo humano, y el ser humano constituye el único reservorio del patógeno (figura 43-9). Los piojos se infectan después de picar a una persona infectada. Los microorganismos son ingeridos, pasan a través de la pared del intestino y se multiplican en la hemolinfa. No se cree que la enfermedad diseminada tenga lugar en los piojos; por tanto, la infección humana se produce cuando los piojos son aplastados mientras se están alimentando. Debido a que los piojos infectados no sobreviven más de unos meses, el mantenimiento de la enfermedad requiere unas condiciones sanitarias deficientes y de hacinamiento (p. ej., guerras, desastres naturales) que permitan el contacto del ser humano con los piojos infectados. Aunque las epidemias de fiebre recurrente transmitida por piojos se extendieron durante el siglo pasado de Europa oriental a Europa occidental, la enfermedad parece estar restringida en la actualidad a Etiopía, Ruanda y las estribaciones andinas.

Varias características diferencian a la fiebre recurrente endémica de la forma epidémica. La fiebre recurrente transmitida por garrapatas es una zoonosis, en la que los roedores, los pequeños mamíferos y las garrapatas blandas (especies de *Ornithodoros)* actúan como los principales reservónos, y diversas especies de *Borrelia* provocan la enfermedad. Al contrario que en las infecciones transmitidas por piojos, las borrelias que producen la enfermedad endémica ocasionan una infección diseminada en las garrapatas. Por otra parte, los artrópodos son capaces de sobrevivir y mantienen un reservorio endémico de la infección por transmisión transovárica. Además, las garrapatas pueden

sobrevivir durante meses entre una picadura y la siguiente. Es posible que el afectado no recuerde un antecedente de picadura porque las garrapatas blandas pican fundamentalmente por la noche y sólo permanecen adheridas unos minutos. Las garrapatas contaminan la picadura con las borrelias presentes en la saliva o en las heces. La enfermedad transmitida por las garrapatas tiene una distribución universal que se corresponde con la distribución de *Ornithodoros*. En EE.UU., la enfermedad se describe principalmente en los estados occidentales del país.

A pesar del reconocimiento relativamente reciente de la enfermedad de Lyme en EE.UU., los estudios restrospectivos han puesto de manifiesto que la enfermedad llevaba presente muchos años en ese y en otros países. La enfermedad de Lyme se ha descrito en todos los continentes, en al menos 20 países y en 49 estados de EE.UU. La incidencia de la enfermedad ha aumentado de forma importante desde 1982, en que se describieron 497 casos, hasta 2003, cuando se comunicaron más de 21.273 casos. La enfermedad de Lyme es la primera infección transmitida por un vector en EE.UU. Los tres focos principales de infección en EE.UU. son el nordeste (de Massachusetts a Maryland), la zona superior de la región central (Minnesota y Wisconsin) y el Pacífico occidental (California y Oregón). Las garrapatas duras son los principales vectores de la enfermedad de Lyme: *Ixodes scapularius* en el noreste y la región central, e *Ixodes pacíficus* en la costa occidental. *Ixodes ricinus* es el principal vector en Europa, e *Ixodes persulcatus* lo es en Europa oriental y Asia. Los principales anfitriones «reservorio» en EE.UU. son los ratones de patas blancas y el ciervo de cola blanca. El ratón de patas blancas es el organismo anfitrión principal de las formas de larvas y de ninfas de las especies de *Ixodes*, y las especies de *Ixodes* adultos infectan al ciervo de cola blanca. Debido a que la fase de ninfa produce más del 90% de las infecciones demostradas, el ratón es el anfitrión más importante para el ser humano.

Las larvas de *Ixodes* se vuelven infecciosas cuando se alimentan a partir el reservorio de los ratones. La larva se transforma en una ninfa al final de la primavera y se alimenta por segunda vez de sangre; en este caso, el ser humano puede ser el anfitrión accidental. Aunque las borrelias se transmiten en la saliva de la garrapata durante un período de alimentación prolongado (48 horas o más), la mayoría de los pacientes no recuerda la picadura de la garrapata debido a que la ninfa tiene el tamaño de una semilla de amapola. Las ninfas maduran a adultos al final del verano y se alimentan por tercera vez. Aunque el ciervo de cola blanca es el organismo anfitrión natural, el ser humano también se pueden infectar durante esta fase. La mayor parte de los pacientes infectados se identifican de mayo a agosto, aunque la enfermedad se puede dar durante todo el año.

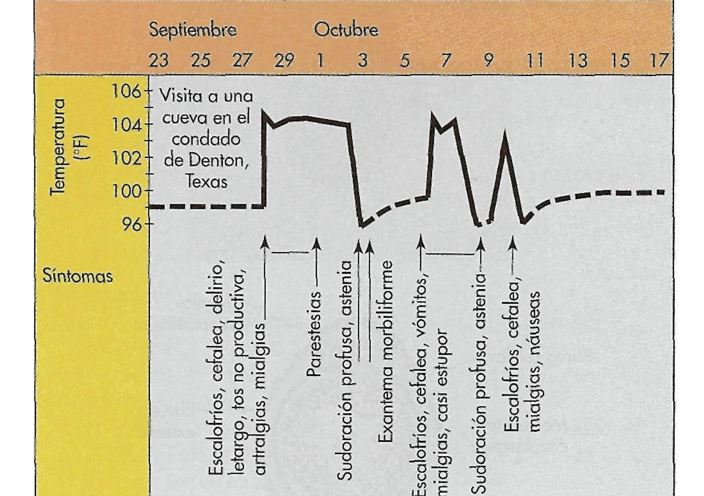


FIGURA 43-10. Evolución clínica de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas en un niño de 14 años. El episodio febril inicial es el más grave. Los episodios posteriores tienden a ser más cortos y menos intensos. Aunque es frecuente observar una reactividad inespecífica con los antígenos de *Proteus* 0X-K, el diagnóstico específico se hace tras la observación de las borrelias en las extensiones de sangre periférica. Dichas extensiones son positivas para los microorganismos sólo durante los períodos febriles. (Modificado de Southern PM, Sandford J: *Medicine* 48:129-149,1969.)

CUADRO 43-5. Definición de la enfermedad de Lyme

Definición clínica:
Alguno de los siguientes criterios:
Eritema migratorio (~5 cm de diámetro)
Al menos una manifestación tardía (musculoesquelética, afectación del sistema nervioso o cardiovascular) y la confirmación en el laboratorio de la infección

Criterios de laboratorio para el diagnóstico:
Al menos uno de los siguientes:
Aislamiento de *Borrelia burgdorferi*
Demostración de títulos diagnósticos de IgM o de IgG frente a las espiroquetas
Aumento significativo del título de anticuerpos entre la muestra de la fase aguda y la de la fase de convalecencia

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Fiebre recurrente

Las presentaciones clínicas de la fiebre recurrente epidémica transmitida por piojos y de la endémica transmitida por garrapatas son esencialmente las mismas, aunque se puede desarrollar una pequeña escara pruriginosa en el lugar de la picadura de la garrapata (figura 43-10). Tras 1 semana de incubación, la enfermedad debuta con un cuadro súbito de escalofríos, fiebre, mialgias y cefalea. Son frecuentes la esplenomegalia y la hepatomegalia. Estos síntomas se corresponden con la fase bacteriémica de la enfermedad y desaparecen en un plazo comprendido entre 3 y 7 días, cuando se eliminan las borrelias de la sangre. La bacteriemia y la fiebre reaparecen después de 1 semana de ausencia de fiebre. Los sínto-



FIGURA 43-11. Exantema del eritema migratorio en el brazo de una paciente con borreliosis de Lyme.



FIGURA 43-12. Acrodermatitis crónica atrófica. tesiones cutáneas azulrojizo características de las manifestaciones diseminadas tardías de la borreliosis de Lyme. (Tomado de Cohén J, Powderly W: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

mas clínicos suelen ser más leves y durar menos tiempo en este y en los posteriores episodios febriles. En la enfermedad epidémica transmitida por los piojos es típica una sola recaída, mientras que en la enfermedad transmitida por la garrapata son características múltiples recidivas. El curso clínico y el pronóstico de la fiebre epidémica recurrente suelen ser peores que los de los de la enfermedad endémica, pero esto puede tener relación con el mal estado de salud de base del paciente. La mortalidad de la enfermedad endémica es menor del 5%, pero puede alcanzar hasta un 40% en la enfermedad transmitida por los piojos. La muerte se debe a una insuficiencia cardíaca, necrosis hepática o hemorragia cerebral.

Enfermedad de Lyme

El diagnóstico clínico de la enfermedad de Lyme se complica como consecuencia del abanico de manifestaciones clínicas de la enfermedad producida por *B. burgdorferi* y otras especies de *Borrelia,* así como por la carencia de pruebas diagnósticas fiables. Las definiciones clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Lyme que recomiendan los *Centersfor Disease Control and Prevention* (CDC) estadounidenses se resumen en el cuadro 43-5. A continuación se ofrece una descripción de la enfermedad de Lyme en EE.UU. La frecuencia de las lesiones cutáneas y de las manifestaciones tardías difiere con relación a la encontrada en otros países.

La enfermedad de Lyme se inicia con una infección localizada inicial, evoluciona a un estadio precoz de diseminación y, en ausencia de tratamiento, puede progresar a la fase tardía con manifestaciones. Después de un período de incubación de 3 a 30 días, se forman de manera característica una o más lesiones en el lugar de la picadura de la garrapata. La lesión **(eritema migratorio)** comienza como una pequeña mácula o pápula y en las semanas siguientes va aumentando de tamaño hasta cubrir finamente una zona cuyo diámetro oscila entre 5 y 50 cm (o más) (figura 43-11). La lesión suele presentar un borde rojo plano y va sufriendo una decoloración central conforme progresa; sin embargo, se pueden ver también eritema, formación de vesículas y una necrosis central. La lesión se va desvaneciendo y desaparece en un plazo de varias semanas, aunque pueden aparecer posteriormente nuevas lesiones de manera temporal. Otros signos y síntomas precoces de la enfermedad de Lyme son el malestar general, la fatiga intensa, la cefalea, la fiebre, los escalofríos, los dolores musculoesqueléticos, las mialgias y las adenopatías. La media de duración de estos síntomas es de cuatro semanas.

La diseminación hematógena tiene lugar en ausencia de tratamiento durante los días a semanas siguientes al comienzo de la infección primaria. Esta etapa se caracteriza por la presencia de signos sistémicos de enfermedad (como fatiga intensa, cefalea, fiebre, malestar), artralgias, mialgias, lesiones cutáneas eritematosas, disfunción cardíaca (bloqueo cardíaco, miopericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva), y signos neurológicos (p. ej., parálisis fascial, meningitis, encefalitis).

Las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme en EE.UU. suelen aparecer unos meses a años después de la infección inicial y se manifiestan en forma de artritis. La artritis puede afectar a una o más articulaciones de modo intermitente. La afectación cutánea crónica con decoloración e inflamación (acrodermatitis crónica atrófica [ACÁ]; figura 43-12) es más frecuente en la enfermedad de Lyme descrita en Europa.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Microscopía

Debido a su tamaño relativamente grande, las borrelias que producen fiebre recurrente se pueden visualizar durante el período febril en las extensiones de sangre teñidas con los métodos de Giemsa o de Wright. Este último representa el método diagnóstico más sensible para la fiebre recurrente, siendo las

extensiones positivas para los microorganismos en más del 70% de los pacientes. La sensibilidad de esta prueba se puede aumentar inoculando a un ratón con sangre de pacientes infectados y examinando 1 a 10 días después la sangre del mismo con el fin de determinar la presencia de borrelias. No se recomienda el examen al microscopio de la sangre o de los tejidos de los pacientes con enfermedad de Lyme debido a que B. *burgdorferi* rara vez se observa en las muestras clínicas.

Cultivo

Algunas borrelias, entre las que se encuentran B. *recurrentis* y *Borrelia hermsii* (una causa frecuente de fiebre recurrente endémica en EE.UU.), se pueden cultivar *in vitro* en medios especiales. Sin embargo, estos cultivos rara vez se llevan a cabo en los laboratorios clínicos, puesto que no se dispone con facilidad de los medios y los microorganismos crecen lentamente en ellos. El cultivo de B. *burgdorferi* ha tenido un éxito limitado, aunque el aislamiento del microorganismo ha mejorado gracias al uso de medios especiales. Sin embargo, la sensibilidad del cultivo es baja en todas las muestras salvo en la lesión cutánea inicial, la cual es patognomónica, lo que hace que el cultivo rara vez sea necesario.

Diagnóstico molecular

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos disponen de una sensibilidad generalmente inferior a los cultivos en el diagnóstico de la enfermedad de Lyme. Ello se debe a la presencia de un número relativamente bajo de microorganismos en los tejidos y líquidos corporales de los sujetos afectados por esta entidad.

Serología

Las pruebas serológicas no son útiles en el diagnóstico de la fiebre recurrente debido a la capacidad de sufrir variaciones antigénicas por las borrelias implicadas en esta patología. Por el contrario, las pruebas serológicas son importantes en la confirmación del diagnóstico de sospecha de enfermedad de Lyme. Las pruebas que se usan con una frecuencia mayor son los **análisis de inmunofluorescencia (IFA)** y los **inmunoanálisis ligados a enzimas (ELISA).** Se prefiere el ELISA con antígenos purificados o recombinantes, ya que posee una sensibilidad y una especificidad más elevadas en todas las fases de la enfermedad de Lyme. No obstante, todas las pruebas serológicas son relativamente insensibles durante la fase aguda precoz de la enfermedad. Los anticuerpos de tipo IgM aparecen entre 2 y 4 semanas después del inicio del eritema migratorio en los pacientes no tratados; las concentraciones alcanzan un valor máximo entre las 6 y las 8 semanas de la enfermedad, y después descienden hasta alcanzar valores normales tras 4 a 6 meses. El nivel de IgM puede permanecer elevado en algunos pacientes con infección persistente. Los anticuerpos tipo IgG aparecen en una fase posterior. Sus valores alcanzan los títulos más elevados después de 4 a 6 meses de enfermedad, y persisten durante la fase de manifestaciones tardías. Por tanto, la mayor parte de los pacientes con complicaciones tardías de la enfermedad de Lyme tienen anticuerpos detectables frente a *Borrelia burgdorferi,* aunque los valores pueden estar disminuidos en los sujetos tratados con antibióticos. La detección de anticuerpos en el LCR se considera un indicio claro de neuroborreliosis.

Aunque las reacciones cruzadas son infrecuentes, los resultados serológicos positivos se deben interpretar con cautela, especialmente cuando los títulos sean bajos (cuadro 43-6). La mayor parte de los falsos positivos ocurren en pacientes con sífilis, estos se pueden excluir haciendo una prueba no treponémica para la sífilis; el resultado es negativo en los pacientes con enfermedad de Lyme.

La inmunotransferencia de Lyme se ha utilizado para confirmar la especificidad de un ELISA positivo. En la fase inicial de la enfermedad de Lyme se generan anticuerpos IgM frente a un número limitado de proteínas de superficie: p21 (OspC), p3 5, y proteínas flagelares p3 7 (FlaA) y p41 (FlaB). Los anticuerpos IgG se dirigen en primer lugar frente a OspC, p37 y p41, posteriormente actúan frente a otros antígenos (p39, p58) en la fase precoz diseminada de la entidad, y por último ejercen su acción frente a un amplio abanico de anticuerpos de *Borrelia* en la fase tardía del proceso patológico.

La heterogeneidad antigénica de B. *burgdorferi* y de otras especies de *Borrelia* implicadas en la enfermedad de Lyme afecta a la sensibilidad de las pruebas. No se conoce la magnitud de este problema en EE.UU., pero parece que es significativo en Europa y en Asia, donde muchas especies de *Borrelia* producen la enfermedad de Lyme. En el momento actual, las pruebas serológicas se deben considerar como pruebas de confirmación y no se deben realizar en ausencia de unos antecedentes y una sintomatología compatibles con la enfermedad de Lyme.

CUADRO 43-6. Bacterias y enfermedades asociadas a las reacciones cruzadas de las pruebas serológicas de la borreliosis de Lyme

Treponema pallidum
Espiroquetas orales
Otras especies de *Borrelia*
Artritis reumatoide juvenil
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Mononucleosis infecciosa
Endocarditis bacteriana subaguda

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La fiebre recurrente se ha tratado de manera eficaz con tetraciclinas y eritromicina. La tetraciclina es el fármaco de elección, pero está contraindicado en las mujeres embarazadas y en los niños pequeños. Puede ocurrir una reacción de Jarisch-Herxheimer (una reacción de tipo *shock* con escalofríos,

CUADRO 43-7. Resumen de ¡as infecciones por *Leptospira*

Fisiología y estructura:
Taxonomía compleja con numerosas especies y serotipos
Espiroquetas delgadas y en espiral (0,1 x 6 a 12 mm); uno o los dos extremos con forma de gancho
Aerobio obligado; crece con lentitud en cultivo

Factores de virulencia:
Invasión directa y replicación en los tejidos
Glomerulonefritis por inmunocomplejos

Epidemiología:
Reservorios en EE.UU.: roedores (especialmente las ratas), perros, animales de granja y animales salvajes
El ser humano: anfitrión accidental de los estadios finales
Los microorganismos pueden penetrar en la pie! a través de pequeñas roturas de la epidermis
Los individuos se infectan con leptospiras mediante la exposición al agua contaminada con orina de un animal infectado o mediante la manipulación de los tejidos de un animal infectado
Las personas de riesgo son las que se exponen a las aguas contaminadas con orina de los riachuelos, los ríos y las aguas estancadas; existe exposición ocupacional en los granjeros, los manipuladores de carne y los veterinarios
La infección es rara en EE.UU., pero tiene una distribución universal
La enfermedad es más frecuente durante los meses cálidos (por la exposición en los ratos de ocio)

Enfermedades:
Síndrome leve de tipo vírico
Leptospirosis sistémica con meningitis aséptica
Enfermedad devastadora (enfermedad de Weil) con colapso circulatorio, trombocitopenia, hemorragia y disfunción hepática y renal

Diagnóstico:
La microscopía carece de utilidad
Hemocultivos o cultivos de sangre efectuados durante los primeros 7-10 días de evolución de la enfermedad; orina después de la primera semana
La serologfa con MAT es relativamente sensible y específica, pero su uso no se ha generalizado; las pruebas ELISA son menos precisas, aunque se pueden emplear para cribar a los pacientes

Tratamiento, prevención y control:
El tratamiento con penicilina o doxiciclina
La doxiciclina, pero no las penicilinas, se usan en la profilaxis
El ganado y los animales domésticos se deben vacunar
Las ratas se deben controlar

ELISA, inmunoanálisis ligado a enzimas; MAT, prueba de aglutinación microscópica.

leucopenia, un aumento de la temperatura y un descenso de la tensión arterial) en los pacientes a las pocas horas del inicio del tratamiento, y se debe manejar con cuidado. Esta reacción se corresponde con la muerte rápida de las borrelias y con la posible liberación de productos tóxicos como las endotoxinas.

Las manifestaciones precoces de la enfermedad de Lyme se tratan de forma eficaz con la administración oral de amoxicilina, doxiciclina o cefuroxima. La antibioterapia disminuye la probabilidad y la gravedad de las complicaciones tardías. A pesar del tratamiento, la artritis de Lyme y otras complicaciones afectan a un pequeño número de pacientes. Para el tratamiento de estas manifestaciones se ha usado ceftriaxona, doxiciclina o amoxicilina. Los pacientes con enfermedad neurológica o musculoesquelética suelen necesitar un tratamiento prolongado con penicilina G intravenosa o ceftriaxona, y las recidivas pueden requerir la administración de una nueva pauta.

La prevención de las enfermedades por *Borrelia* transmitidas por garrapatas engloba la elusión de las garrapatas y su habitat natural, el uso de ropa protectora como pantalones largos metidos dentro de los calcetines y la aplicación de repelentes para insectos. El control de los roedores también es importante en la prevención de la fiebre recurrente endémica. La enfermedad epidémica transmitida por los piojos se controla por medio de aerosoles antipiojos y la mejora de las condiciones higiénicas.

No se dispone de vacunas frente a la fiebre recurrente. Se ha autorizado la utilización de una vacuna recombinante dirigida contra el antigeno OspA de B. *burgdorferi* en EE.UU., pero recientemente se ha retirado del mercado. Se están desarrollando otras vacunas recombinantes.

Leptospira (cuadro 43-7)

La taxonomía del género *Leptospira* es origen de gran confusión. Tradicionalmente, el género se ha agrupado por sus propiedades fenotípicas, sus relaciones serológicas y su patogenia. Las cepas patógenas se incluían dentro de la especie *Leptospira interrogans*, mientras que las cepas no patógenas se englobaban en la especie *Leptospira biflexa*. Cada una de las dos especies contenía un gran número de serovariantes (es decir, grupos diferentes a nivel serológico). Sin embargo, esta clasificación no se corresponde con el análisis de ácidos nucleicos, el cual respalda la división del género en tres géneros que constan de 17 especies. Con el fin de evitar confusiones, en este texto las leptospiras se dividirán en patógenas (para el ser humano) y no patógenas sin hacer referencia a ninguna especie ni serovariantes específicas.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las leptospiras son unas espiroquetas delgadas y enroscadas (0,1 x 6 a 20 [xm) con un gancho en uno o en ambos extremos puntiagudos (figura 43-13). Dos flagelos periplásmicos que prolongan la longitud de la célula bacteriana y se anclan en dos extremos opuestos se ocupan de la movilidad. Las leptospiras son aerobios obligados y su temperatura óptima de crecimiento es de 28 °C a 30 °C en medios de cultivo complementados con vitaminas (p. ej., B_2, B_{12}), ácidos grasos de cadena larga y sales de amonio. Por tanto, los microorganismos se pueden cultivar a partir de muestras clínicas procedentes de sujetos infectados.

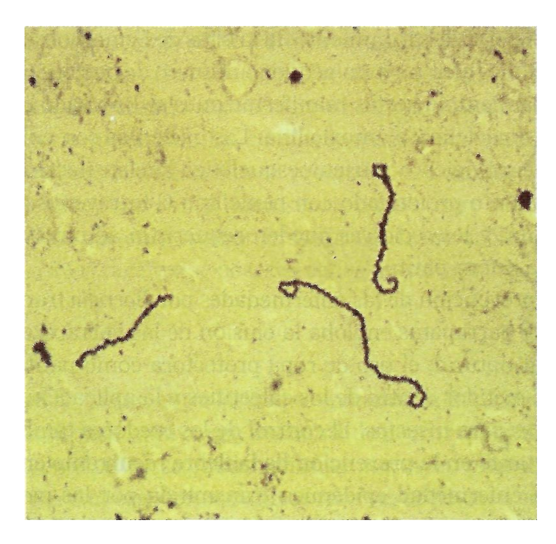


FIGURA 43-13. Tinción de plata de leptospiras en cultivo. Se muestra un cuerpo muy enroscado con extremos en forma de gancho. (Tomado de Emond R, Rowland H: *Color atlas of infectious diseases,* ed 3, London, 1995, Wolfe.)

PATOGENIA E INMUNIDAD

Las leptospiras patógenas pueden producir una infección subclínica, una enfermedad seudogripal febril leve, o una enfermedad sistémica grave **(enfermedad de Weil),** con insuficiencia hepática y renal, vasculitis extensa, miocarditis y fallecimiento. La gravedad de la enfermedad se ve influida por el número de microorganismos implicados en la infección, el estado inmunitario del anfitrión, y la virulencia de la cepa infectante.

Debido a que las leptospiras son delgadas y móviles, pueden penetrar a través de las membranas mucosas intactas o la piel a través de pequeños cortes o abrasiones. Se pueden extender a través de la sangre hasta todos los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central. L. *ínterrogans* se multiplica rápidamente y daña el endotelio de los pequeños vasos, lo que da lugar a las principales manifestaciones de la enfermedad (p. ej., menigitis, disfunción hepática o renal, hemorragia). Los microorganismos se pueden encontrar en la sangre o en el LCR al inicio de la enfermedad, y en la orina en los últimos estadios. La eliminación de las lepstospiras tiene lugar como consecuencia del desarrollo de la inmunidad humoral. Sin embargo, algunas manifestaciones clínicas pueden provenir de reacciones inmunológicas frente a los microorganismos. Por ejemplo, la meningitis se desarrolla con posterioridad a la eliminación de los microorganismos del LCR y de la detección de inmunocomplejos en las lesiones renales.

EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis tiene una distribución universal. Cada año se describen entre 100 y 200 infecciones en personas residentes en EE.UU., y más de la mitad de los casos corresponde a Hawai. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad está claramente subestimada puesto que la mayor parte de las infecciones son leves y se diagnostican de manera errónea como un «síndrome vírico» o como una meningitis vírica aséptica. Debido a que muchos estados no comunicaban esta enfermedad a los servicios públicos de salud, su declaración obligatoria finalizó en 19 9 5. Por tanto, no se puede determinar la verdadera prevalencia de la enfermedad.

Las leptospiras infectan dos tipos de anfitriones: anfitriones «reservorio» y anfitriones accidentales. Las infecciones crónicas endémicas se establecen en los **anfitriones reservorio,** que actúan como reservas permanentes de las bacterias. Se han asociado distintas especies y serovariantes de leptospiras a anfitriones «reservorio» específicos (lo cual reviste importancia en los estudios epidemiológicos). Los reservorios más frecuentes son los roedores y otros mamíferos de pequeño tamaño. Las leptospiras suelen producir infecciones asintomáticas en su anfitrión reservorio, en el que colonizan los túbulos renales y se eliminan en la orina en grandes concentraciones. Los riachuelos, los ríos, las aguas estancadas y la tierra húmeda se pueden contaminar con la orina de los animales infectados, ya que los microorganismos son capaces de sobrevivir hasta 6 semanas en estas localizaciones. El agua contaminada o la exposición directa a animales infectados puede constituir el origen de la infección en los **anfitriones accidentales** (como perros, animales de granja, ser humano). La mayor parte de las infecciones del ser humano son consecuencia de la exposición en los momentos de ocio a las aguas contaminadas (como lagos) o bien la exposición profesional a los animales infectados (granjeros, trabajadores de los mataderos y veterinarios). La mayoría de las infecciones que afectan al ser humano se registra durante los meses cálidos, cuando la exposición relacionada con actividades de ocio es más frecuente. No se ha documentado la transmisión horizontal de una persona a otra. Por definición, el estado de portador crónico no existe en los anfitriones accidentales.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La mayor parte de las infecciones asociadas a L. *ínterrogans* son asintomáticas en la clínica y tan sólo se detectan mediante la demostración de la presencia de anticuerpos específicos. Las infecciones sintomáticas aparecen tras un período de incubación de 1 a 2 semanas y tienen lugar en dos fases. La fase inicial es semejante a un síndrome seudogripal, con fiebre y mialgias (dolor muscular). Durante esta fase, el paciente presenta bacteriemia por leptospiras y los microorganismos se pueden aislar con frecuencia del LCR, incluso en ausencia de síntomas meníngeos. La fiebre y las mialgias pueden remitir después de una semana, pero el paciente puede pasar a la segunda fase, la cual se caracteriza por el inicio súbito de cefalea, mialgias, escalofríos, dolor abdominal y sufusión conjuntiva. La enfermedad grave puede evolucionar a colapso circulatorio, trombopenia, hemorragia y disfunción hepática y renal.

La leptospirosis del sistema nervioso central se puede confundir con una meningitis vírica aséptica debido a la ausencia habitual de complicaciones y a la baja tasa de mortalidad. El cultivo del LCR suele arrojar resultados negativos en esta fase. Por el contrario, la forma ictérica de la enfermedad generalizada (alrededor del 10% de todas las infecciones sintomáticas) representa un proceso de mayor gravedad y se asocia a una mortalidad cercana al 10%-15%. Aunque la afectación hepática con ictericia (denominada enfermedad ictérica o enfermedad de Weil) es llamativa en los pacientes con leptospirosis sistémica, no se observa necrosis hepática, y los sujetos que sobreviven no presentan lesiones hepáticas permanentes. Igualmente, la mayor parte de los pacientes recupera completamente la función renal.

También puede darse una leptospirosis congénita. Esta enfermedad se caracteriza por el inicio brusco de cefalea, fiebre, mialgias y un exantema difuso.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Microscopía

Las leptospiras se encuentran en el límite del poder de resolución del microscopio óptico como consecuencia de su escaso grosor, por lo que no se pueden visualizar con facilidad a través de microscopía óptica convencional. Ni la tinción de Gram ni la de plata son fiables para la detección de las leptospiras. La microscopía de campo oscuro es también relativamente poco sensible y puede dar lugar a hallazgos inespecíficos. Aunque las leptospiras se pueden visualizar en las muestras de sangre al inicio de la enfermedad, los filamentos proteicos de los hematíes se pueden confundir con facilidad con estas bacterias. Las preparaciones con anticuerpos marcados con fluoresceína se han usado para teñir las leptospiras, pero no se dispone de ellos en la mayoría de los laboratorios clínicos.

Cultivo

Las leptospiras se pueden cultivar en medios especiales (Fletcher, EMJH o Tween-80 con albúmina). Crecen lentamente (tiempo de generación, 6 a 16 horas), requieren una incubación a 28 a 30 °C durante un período que puede ser hasta de 4 meses; sin embargo, la mayor parte de los cultivos arrojan resultados positivos a las 2 semanas. En concordancia con las dos fases de la enfermedad, las leptospiras están presentes en la sangre o el líquido cefalorraquídeo durante los primeros 10 días de la infección, y en la orina después de la primera semana y hasta un período tan prolongado como 3 meses. Puesto que la concentración de microorganismos en la sangre, el LCR y la orina puede ser bajo, se deben recoger varias muestras en el sujeto con sospecha de leptospirosis. Además, los inhibidores presentes en la sangre y en la orina pueden retrasar o evitar el aislamiento de las leptospiras. A diferencia de la mayoría de los hemocultivos, tan sólo se inoculan una o dos gotas de sangre en el medio de cultivo. De igual modo, la orina se trata con el fin de neutralizar el pH y se concentra por centrifugación. A continuación se inoculan algunas gotas del sedimento en el medio de cultivo. El crecimiento *in vitro* de las bacterias se detecta mediante la microscopía de

Sondas de ácidos nucleicos

Los primeros trabajos que utilizaban sondas de ácidos nucleicos para la detección de las leptospiras han tenido un éxito limitado. Las técnicas basadas en la amplificación de los ácidos nucleicos (p. ej., PCR) son más sensibles que los cultivos. No obstante, no se espera que el uso de estas técnicas llegue a generalizarse.

Serología

Debido a la necesidad de medios especiales y de una incubación prolongada, la mayor parte de los laboratorios no trata de cultivar las leptospiras y se centran en las técnicas serológicas. El método de referencia de todas las pruebas serológicas es la **prueba de aglutinación microscópica (MAT).** Esta prueba determina la capacidad del suero del paciente para aglutinar las leptospiras vivas. Debido a que está dirigida frente a serotipos específicos, es necesario usar mezclas de antígenos de leptospira. Se mezclan diluciones seriadas del suero del paciente con los antígenos de la prueba y posteriormente se examinan al microscopio para observar la aglutinación. Las aglutininas aparecen en la sangre de los pacientes no tratados durante la segunda semana de la enfermedad, aunque esta respuesta se puede retrasar hasta varios meses. Los pacientes infectados tienen un título de al menos 1:200 (es decir, se detectan aglutininas a una dilución de 1:200 del suero del afectado), pero puede ser de 1:25.000 o mayor. Los pacientes tratados con antibióticos pueden tener una respuesta humoral más débil o no tener títulos diagnósticos. Los anticuerpos aglutinantes se detectan muchos años después de la enfermedad aguda, por lo que su presencia puede representar una respuesta humoral disminuida en un paciente con enfermedad aguda tratado o bien anticuerpos residuales en un individuo con una infección anterior por leptospiras que pasó inadvertida. Puesto que la prueba de la aglutinación microscópica utiliza microorganismos vivos, se realiza exclusivamente en laboratorios de referencia. Otras pruebas alternativas, como la hemaglutinación indirecta, la aglutinación en portaobjetos y la prueba ELISA son menos sensibles y específicos. Se emplean para cribar un paciente, pero cualquier resultado positivo ha de confirmarse mediante la prueba MATERIAL o, a ser posible, un cultivo. Tienen lugar reacciones cruzadas con otras infecciones por espiroquetas (como la sífilis, la fiebre recurrente, la enfermedad de Lyme) y la legionelosis.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La leptospirosis no suele ser mortal, especialmente en ausencia de ictericia. Los pacientes deben recibir tratamiento intravenoso con penicilina o doxiciclina. El antimicrobiano doxiciclina, pero no las penicilinas, se puede usar para prevenir la enfermedad en sujetos expuestos a animales infectados o a agua contaminada con orina. Es difícil erradicar la leptospirosis porque está ampliamente extendida en los animales salvajes y domésticos. Sin embargo, la vacunación del ganado y de las mascotas se ha visto que es útil en la reducción de la incidencia de la enfermedad en estas poblaciones y, por tanto, la posterior exposición del ser humano. El control de los roedores es también eficaz en la eliminación de la leptospirosis de las comunidades.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una mujer de 18 años refirió dolor en la rodilla de 2 semanas de evolución. Tres meses antes, y poco después de unas vacaciones en Connecticut (EE.UU.), observó la presencia de una zona circular de enrojecimiento en la pierna izquierda de un diámetro aproximado de 10 cm. Durante las 2 semanas siguientes esta zona aumentó de tamaño y el borde se volvió más marcado; sin embargo, el exantema desapareció gradualmente. Unos días después de la desaparición del exantema, comenzó a presentar cefalea, falta de concentración y náuseas. Los síntomas cedieron gradualmente. El dolor de la rodilla comenzó alrededor de un mes después de la desaparición de estos síntomas. A la exploración de la rodilla, se observaba un ligero dolor con la palpación. Se aspiró una pequeña cantidad de líquido de la articulación, y se constató una elevación del recuento de leucocitos. En el suero de la paciente se observaron anticuerpos frente a Borrelia burgdorferi *(títulos de 1:32 y 1:1024 de IgM y de IgG, respectivamente), lo que confirmaba el diagnóstico clínico de artritis de Lyme.*

1. ¿Cuáles son las manifestaciones precoces y tardías de la enfermedad de Lyme?
2. ¿Cuáles son las limitaciones de las siguientes pruebas diagnósticas en la enfermedad de Lyme: microscopía, cultivo y serología? ¿En qué se diferencian de las pruebas diagnósticas para las otras fiebres recurrentes?
3. Aporte dos ejemplos de cada una de las pruebas treponémicas y no treponémicas para la sífilis. ¿Qué resultados a estas pruebas esperaría encontrar en los pacientes con sífilis primaria, secundaria y tardía?
A. ¿Cuáles son los reservorios y los vectores para la sífilis, la fiebre recurrente endémica y epidémica, la enfermedad de Lyme y la leptospirosis?
5. ¿Qué pruebas diagnósticas se pueden usar en el diagnóstico de la leptospirosis?

Bibliografía

Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ: The endemic treponematoses, *MicrobesInfecí* 4:83-94, 2002.

Balmelli T, Piffaretti J: Analysis of the genetic polymorphism of *Borrelia burgdorferi sensu lato* by multilocus enzyme electrophores\s,*IntJSyst Bacterio!* 46:167-172,1996.

Barbour AG, Hayes SF: Biology of *Borrelia* species, *Microbiol Rev* 50:381-400,1986.

Butler T et al: Infection with *Borrelia recurrentis:* Pathogenesis of fever andpetechiae,/*InfecíDis* 140:665-672, 1979.

Centers for Disease Control and Prevention: Surveillance for Lyme disease—United States, 1992-1998, *MMWR* 49:1-12, 2000.

Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually transmííted disease surveillance 2002 supplement, syphilis surveillance report,* Atlanta, 2004, U.S. Department of Health and Human Services.

Cutler S et al: *Borrelia recurrentis* characterization and comparison with relapsing fever, Lyme-associated, and other *Borrelia spp.JnlJSysíBacíeriol* 47:958-968, 1997.

Gardner P: Lyme disease vaccines, *Ann Inlern Med* 129:583-585, 1998 (editorial).

Johnson B et al: Serodiagnosis of Lyme disease: Accuracy of a two-step approach using a flagella-based ELISA and immunoblotting, /*Infecí Dis* 174:346-353, 1996.

Larsen S, Steiner B, Rudolph A: Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis, *Clin Microbiol Rev* 8:1-21, 1995.

LevittPN: Leptospirosis, *Clin Microbiol Rev* 14:296-326, 2001.

Mouritsen C et al: Polymerase chain reaction detection of Lyme disease: Correlation with clinical manifestations and serologic responses, *Am J Clin Pathol* 105:647-654,1996.

Ras N et al: Phylogenesis of relapsing fever *Borrelia* spp. *,Int] Syst Bacieñol* 46:859-865, 1996.

Romanowski B et al: Serologic response to treatment of infectious syphilis, *Ann Inlern Med* 114:1005-1009, 1991.

Southern PM, Sanford JP: Relapsing fever: A clinical and microbiological review, *Medicine* 48:129-149, 1969.

Spach D et al: Tick-borne diseases in the United States, N *Engl J* Med 329:936-947, 1993.

Steigbigel R, Benach J: Immunization against Lyme Disease—an importantfirststep.N Erigí/Mee? 339:263-264,1998.

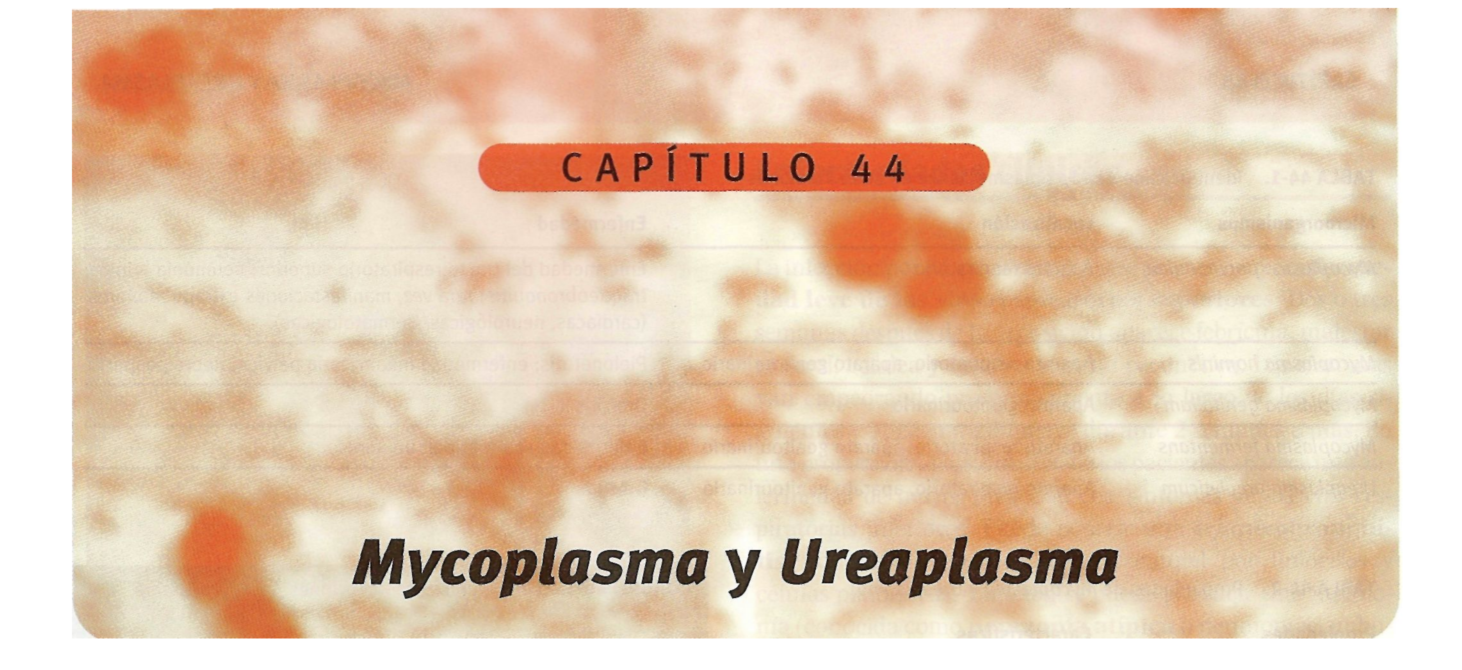
Tugwell P et al: Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease, I and II, *Ann Intern Med* 127:1106-1123,1997.

Van Dam A et al: Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis, *ClinlnfecíDis* 17:708-717, 1993.

Vinetz J et al: Sporadic urban leptospirosis, *Ann Inlern Med* 125:794-798,1996.

Wang G et al: Molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lata:* Taxonomic, epidemiológica!, and clinical implications, Clin *MicrobiolRev* 12:633-653, 1999.

Wormser G et al: Practice guidelines for the treatment of Lyme disease, *ClinlnfectDis* 31(S1):1-14, 2000.



La clase de microorganismos Mollicutes se subdivide en cinco familias que engloban alrededor de 200 especies. Dieciséis de ellas colonizan al ser humano y cinco se asocian a enfermedad en este anfitrión (tabla 44-1). La especie más importante es *Mycoplasma pneumonías* (llamado también **agente de Eaton** por el investigador que lo aisló por primera vez). M. *pneumoniae* causa enfermedades del aparato respiratorio, como la traqueobronquitis y la neumonía (cuadro 44-1). Otros patógenos que se aislan con frecuencia son *Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*, todos los cuales provocan infecciones del aparato genitourinario. Estos y otros micoplasmas que colonizan al ser humano se han asociado a varias enfermedades (p. ej., infertilidad, aborto espontáneo, vaginitis, cervicitis, epididímitis, prostatitis). Sin embargo, su papel etiológico en estas enfermedades no está bien definido.

Fisiología y estructura

Los microorganismos de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* son las bacterias más pequeñas de vida libre (tabla 44-2). Son peculiares debido a la ausencia de pared celular y a la presencia de **esteróles** en su membrana celular. Por el contrario, otras bacterias que carecen de pared celular (conocidas como **formas L)** no poseen esteróles en la membrana celular y pueden formar paredes celulares en condiciones de crecimiento adecuadas. La ausencia de pared celular confiere resistencia a los micoplamas frente a las penicilinas, las cefalosporinas, vancomicina y a otros antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared celular.

Los micoplamas forman filamentos pleomorfos de un tamaño medio comprendido entre 0,1 y 0,3 um, y muchos pueden atravesar filtros de 0,45 um que se usan para retirar las bacterias de las soluciones. Por estos motivos, se pensó inicialmente que los micoplasmas eran virus. Sin embargo, estos microorganismos se dividen por fisión binaria (típico de todas las bacterias), crecen en medios artificiales acelulares y contienen tanto ácido ribonucleico (ARN) como ácido desoxirribonucleico (ADN). Los micoplasmas son anaerobios facultativos (excepto M. *pneumoniae*, un aerobio estricto) y necesitan esteróles exógenos que les proporciona el suero animal que se añade al medio de crecimiento. Los micoplasmas crecen lentamente, con una velocidad de generación de 1 a 6 horas, y la mayoría forma colonias pequeñas que tienen el aspecto de un huevo frito (figura 4-1). *M. pneumoniae* es una excepción también en esto, porque sus colonias no tienen un fino halo y se han descrito como en forma de moras. Las colonias de *Ureaplasma* son muy pequeñas y miden de 10 a 50 um de diámetro.

Debido a la ausencia de pared celular en *Mycoplasmataceae,* los principales determinantes antigénicos son los glucolípidos y las proteínas de membrana. Estos antígenos tienen reactividad cruzada con los tejidos del ser humano y con otras bacterias.

Patogenia e inmunidad

M. pneumoniae es un patógeno extracelular que se adhiere al epitelio respiratorio mediante una proteína especializada terminal que actúa como factor de adhesión. Esta adhesina, llamada P1, interacciona de manera específica con los receptores de las glucoproteínas de ácido siálico en la base de los cilios de la superficie de las células epiteliales (así como en la membrana de los eritrocitos). A continuación tiene lugar un proceso de la ciliostasis, tras la que son destruidos en primer lugar los cilios y posteriormente las células del epitelio ciliar. La pérdida de estas células interfiere en el aclaramíento normal de las vías respiratorias superiores y permite que las vías respiratorias inferiores se contaminen con microorganismos y sufran una irritación mecánica. Este proceso es el responsable de la tos persistente que tienen los pacientes con enfermedad sintomática. *Micoplasma pneumoniae* funciona como un superantígeno y estimula la migración de las células inflamatorias al lugar de la infección y la

TABLA 44-1. Identificación de Mycoplasmataceae en seres humanos

Microorganismos	Localización	Enfermedad
Mycoplasma pneumoniae	Aparato respiratorio	Enfermedad del tracto respiratorio superior; neumonía atípica; traqueobronquitis; rara vez, manifestaciones extrapulmonares (cardíacas, neurológicas, dermatológicas)
Mycoplasma hominis	Aparato respiratorio, aparato genitourinario	Pielonefritis; enfermedad inflamatoria pélvica; fiebre posparto
Mycoplasma genitalium	Aparato genitourinario	Uretritis
Mycoplasma fermentans	Aparato respiratorio, aparato genitourinario	Enfermedad seudogripal; neumonía
Ureaplasma urealyticum	Aparato respiratorio, aparato genitourinario	Uretritis

TABLA 44-2. Propiedades de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

Propiedades	Características
Tamaño	0,1-0,3 um
Pared celular	Ausente
Crecimiento	
Atmósfera	Anaerobio facultativo*
Requerimientos nutricionales	Esteróles
Suplementos nutricionales	Vitaminas, aminoácidos, precursores de los ácidos nucleicos
Otros	Crecimiento libre de células
Replicación	Fisión binaria
Tiempo de generación	1-6 horas
Sensibilidad 3 los antibióticos	
Penicilinas	Resistente
Cefalosporinas	Resistente
Tetraciclina	Sensible
Eritromicina	Sensible[t]

* *Mycoplasma pneumoniae* es un aerobio estricto.
^*Mycoplasma hominis* es resistente.

CUADRO 44-1. Resumen de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

Fisiología y estructura:
La bacteria más pequeña de vida libre; capaz de atravesar los poros de 0,45 um de los filtros
La ausencia de pared celular y una membrana que contiene esteróles son características únicas entre las bacterias
Velocidad de crecimiento lento (tiempo de generación, 1 a 6 horas); aerobio estricto

Virulencia:
La adhesina Pl se une a la base de los cilios de las células epiteliales, lo que lleva a pérdida de las células del epitelio ciliar
Actúa como un superantígeno, estimulando la migración de las células inflamatorias y la liberación de citocinas

Epidemiología:
La enfermedad tiene una distribución universal sin incidencia estacional (en contraposición con la enfermedad que producen Ja mayor parte de los patógenos respiratorios)
Infecta fundamentalmente a niños de entre 5 y 15 años, pero todos los grupos de población son susceptibles a la enfermedad
Se transmite por la inhalación de las gotitas aerosolizadas
Patógeno humano estricto

Enfermedades:
Infecciones de las vías respiratorias superiores
Infecciones de las vías respiratorias inferiores, incluyendo traqueobronquitis y bronconeumonías

Diagnóstico:
Véase la tabla 44-3

Tratamiento, control y prevención:
El fármaco de elección es eritromicina o las nuevas fluoroquinolonas
La inmunidad a la reinfección no dura toda la vida, y las vacunas no se han mostrado eficaces

liberación de citoquinas por las mismas, inicialmente factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) e interleucina-1 (IL-1), y posteriormente IL-6. Este proceso participa tanto en la eliminación de las bacterias como en la enfermedad.

Epidemiología

La neumonía producida por M. *pneumoniae* tiene una distribución universal durante todo el año, sin que exista ningún aumento de la actividad de carácter estacional. Sin embargo, puesto que la neumonía causada por otros agentes infecciosos es más frecuente durante los meses de invierno (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, virus), la enfermedad por M. *pneumoniae* es proporcionalmente más frecuente en verano y en otoño. La enfermedad epidémica ocurre cada 4 a 8 años. La enfermedad es más frecuente en los niños en edad escolar y en los adultos jóvenes (de 5 a 15 años). Aunque inicialmente se pensó que la enfermedad era infrecuente en los adultos mayores, se ha demostrado

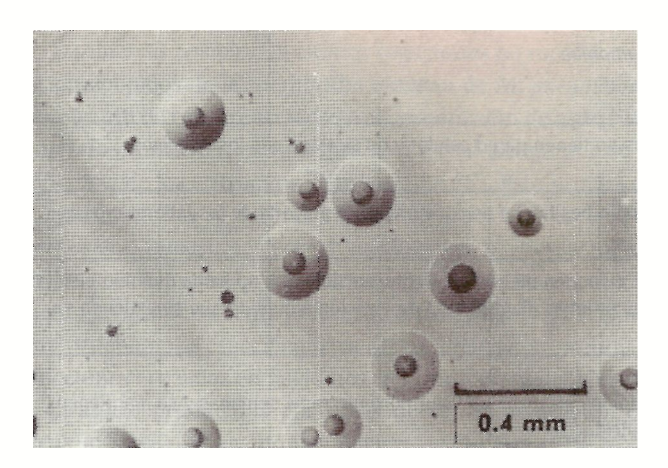


FIGURA 44-1. Aspecto «de huevo frito» de las colonias de micoplasma. Todos los micoplasmas excepto *Mycoplasma pneumoniae* tienen esta morfología característica. *Mycoplasma pneumoniae* necesita una atmósfera aerobia estricta. Se trata de uno de los micoplasmas de crecimiento más lento y suele formar colonias granulares homogéneas después de al menos una semana de incubación. Los restantes micoplasmas suelen crecer en un plazo comprendido entre 1 y 4 días. (Tomado de Razin S, Oliver O: J Gen *Microbiol* 24:225-237,1961.)

ahora que todos los grupos de edad pueden contraer una infección por estos microorganismos.

Se ha estimado que cada año se producen dos millones de casos de neumonía por *M. pneumoniae* y 100.000 ingresos hospitalarios relacionados con esta entidad en EE.UU. Sin embargo, la enfermedad por M. *pneumoniae* no es de declaración obligatoria, y no se dispone de pruebas diagnósticas fiables, por lo no se conoce cuál es su verdadera incidencia.

La infección por M. *pneumoniae* se propaga a través de las secreciones nasales. Es necesario el contacto estrecho para la transmisión, y las infecciones suelen ocurrir entre los compañeros de clase y los miembros de la familia. La tasa de ataque es mayor en niños que en adultos (media global, alrededor del 60%), probablemente debido a que la mayoría de los adultos disfruta de una inmunidad parcial como consecuencia de una exposición previa. El período de incubación y el tiempo de infectividad son prolongados; por tanto, la enfermedad puede persistir durante meses entre los compañeros de clase y los miembros de la familia.

Los niños, especialmente las niñas, están colonizados cuando nacen por M. *hominis, M. genitalium* y especies del género *Ureaplasma,* aunque son estas últimas las que se aislan con una frecuencia mayor. Aunque el estado de portador de estos micoplasmas no suele ser persistente, una pequeña población de niños prepúberes están colonizados. La incidencia de micoplasmas genitales aumenta después de la pubertad, lo que se corresponde con el aumento de la actividad sexual. Alrededor del 15% de los hombres y de las mujeres sexualmente activos están colonizados por M. *hominis,* mientras que una proporción comprendida entre el 45% y el 75% lo está por *Ureaplasma.* La incidencia del estado de portador en adultos que son sexualmente inactivos no supera a la de los niños en la etapa prepuberal.

Enfermedades clínicas

La infección por M. *pneumoniae* suele producir una **enfermedad leve de las vías respiratorias superiores.** Dos o tres semanas después de la exposición aparece febrícula, malestar general, cefalea y una tos seca no productiva. Los síntomas van empeorando progresivamente a lo largo de los días siguientes y pueden mantenerse durante 2 semanas o más. En una proporción inferior al 10% de los pacientes aparece una enfermedad de mayor gravedad con síntomas de las vías respiratorias inferiores. Puede ocurrir una **traqueobronquitis,** con infiltración del árbol bronquial por linfocitos y células plamáticas. También se puede producir una neumonía (conocida como **neumonía atípica** o neumonía «ambulatoria»), en la que se observa una neumonía parcheada en las radiografías de tórax que característicamente es más llamativa de lo que lo son los hallazgos físicos. Las mialgias y los síntomas digestivos son infrecuentes. Como complicaciones secundarias figuran la otitis media, el eritema multiforme **(síndrome de Stevens-Johnson),** la anemia hemolítica, la pericarditis y las alteraciones neurológicas. La enfermedad desaparece con lentitud. Puede haber infecciones secundarias porque la inmunidad es incompleta.

No se ha definido adecuadamente la función de otros micoplasmas en la enfermedad humana. *Mycoplasma genitalium* y *U. urealyücum* pueden producir una **uretritis no gonocócica,** y M. *hominis* se ha implicado en la **pielonefritis, enfermedad inflamatoria pélvica** y **fiebre posparto.** Los indicios que relacionan estos microorganismos con estas enfermedades se basan en: 1) el aislamiento de las bacterias de las muestras de los pacientes infectados; 2) una respuesta serológica frente al microorganismo; 3) la mejoría clínica después del tratamiento con los antibióticos específicos; 4) la demostración de la enfermedad en un modelo animal, o 5) una combinación de estos hallazgos. Sin embargo, es frecuente que el aparato genitourinario se encuentre colonizado por estos microorganismos, con lo que su presencia puede enmascarar a otro patógeno más importante.

Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas diagnósticas para las infecciones por M. *pneumoniae* se resumen en la tabla 44-3.

MICROSCOPÍA

La microscopía no tiene valor diagnóstico. Los micoplasmas se tiñen mal debido a la ausencia de pared celular.

CULTIVO

Al contrario de lo que ocurre con otros micoplasmas, M. *pneumoniae* es un aerobio estricto. Este micoplasma se

TABLA 44-3. Pruebas diagnósticas de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

Prueba	Valoración
Microscopía	La prueba no es útil porque los microorganismos no tienen pared celular y no se tiñen con los reactivos convencionales
Cultivo	La prueba es lenta (2-6 semanas para dar resultado positivo) y no es sensible; la mayoría de los laboratorios no disponen de ella
Diagnóstico molecular	Las pruebas de amplificación basadas en la PCR disponen de una excelente sensibilidad; no se ha definido bien la especificidad; se espera que se conviertan en las pruebas diagnósticas de elección a medida que se extienda su utilización
Serología	
Fijación del complemento	Títulos de anticuerpos frente a antígenos giucolípidos alcanzan un valor máximo tras 4 semanas y se mantienen durante 6-12 meses; bajas sensibilidad y especificidad
Enzimoinmunoanálisis	Se dispone de un gran número de pruebas dotadas de unas sensibilidades y especificidades variables; las pruebas frente a la proteína adhesina Pl podrían ser las más específicas
Aglutininas frías	La sensibilidad se aproxima a un 65%; la especificidad es baja, y se producen reacciones cruzadas con otros patógenos respiratorios (p. ej., virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus); aunque se trata de la prueba más utilizada, no se recomienda su aplicación

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

puede aislar de los lavados faríngeos, de los lavados bronquiales o del esputo expectorado. Los lavados son más fiables que el esputo expectorado, ya que la mayoría de los pacientes presenta una tos seca no productiva y, por tanto, no expectoran. La muestra se puede inocular en medios especiales complementados con suero (que proporciona esteróles), extracto de levaduras (el cual aporta precursores de los ácidos nucleicos), glucosa, un indicador de pH y penicilina (para inhibir a otras bacterias). Los microorganismos crecen lentamente en cultivos y su tiempo de duplicación es de 6 horas.

Aunque un cultivo positivo es un indicio definitivo de enfermedad, es relativamente poco sensible. En un estudio bien diseñado, el 36% de las cepas se detectó en un plazo de 2 semanas, mientras que la detección de los restantes cepas necesitó un período más prolongado de incubación (hasta de 6 semanas). En otro estudio, tan sólo el 64% de los pacientes con indicios serológicos de una infección aguda por *Mycoplasma* obtuvo resultados positivos. El crecimiento de los microorganismos en cultivo está indicado por el metabolismo de la glucosa, el cual se acompaña de un cambio del pH.

Las colonias de M. *pneumoniae* son pequeñas y tienen un aspecto granular homogéneo («forma de mora»), lo que se diferencia de la morfología «de huevo frito» de otros micoplasmas. La identificación de las cepas se puede confirmar por la inhibición de su crecimiento con los antisueros específicos. Sin embargo, como este microorganismo es de difícil crecimiento y los resultados no suelen estar disponibles en muchas semanas, la mayor parte de los laboratorios no lleva a cabo cultivos.

M. *hominis* es una anaerobio facultativo que crece en 1 a 4 días, y que metaboliza la arginina, pero no la glucosa. Las colonias tienen un aspecto característico «de huevo frito» (véase figura 44-1). La inhibición de su crecimiento con antisueros específicos se usa para distinguirlos de otros micoplasmas genitales. *Ureaplasma* necesita urea para su crecimiento, pero se inhibe por la elevada alcalinidad que provoca el metabolismo de la urea. Por tanto, el medio de cultivo debe estar complementado con urea y muy tamponado. Incluso aunque se tomen estas medidas, los ureaplamas mueren rápidamente tras su aislamiento inicial.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Se han diseñado pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de todas las especies patógenas de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Las pruebas poseen una excelente sensibilidad, pero no se ha definido adecuadamente la especificidad; es decir, estas pruebas pueden presentar reacciones cruzadas con especies avirulentas que colonizan el organismo humano. Por otra parte, actualmente no se dispone de pruebas comerciales de PCR.

SEROLOGÍA

Únicamente se dispone de pruebas serológicas para M. *pneumoniae*. La detección de los anticuerpos frente a M. *pneumoniae* mediante la fijación del complemento constituye el patrón de referencia serológico convencional. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba es baja y los anticuerpos frente al antígeno glucolípido diana también se forman como consecuencia de la exposición a otras especies de *Mycoplasma* y los tejidos del anfitrión. Se han comercializado algunos enzimoinmunoanálisis para la detección de inmunoglobulina M (IgM) e IgG. El formato y los antígenos diana de cada prueba son distintos, por lo que no se consideran equivalentes. Las pruebas que utilizan la proteína adhesina Pl pueden ser las más específicas pero pueden carecer de sensibilidad en comparación con los análisis de células completas. Es preciso llevar a cabo una comparación de estos equipos.

También es posible determinar reacciones no específicas a los glucolípidos de la membrana externa de M. *pneumoniae.* La más útil de estas reacciones es la producción de **aglutininas frías** (anticuerpos IgM que se unen al antígeno I de la superficie de los eritrocitos humanos a 4 °C). Esta prueba de la aglutinina fría es positiva en alrededor del 65% de los pacientes con infecciones por Al *pneumoniae,* particularmente en los sintomáticos, y con frecuencia es positiva en el momento en que el paciente presenta los síntomas. Debido a que esta prueba no es específica para *M. pneumoniae,* se producen reacciones cruzadas en pacientes con infecciones del aparato respiratorio producidas por otros microorganismos (p. ej., virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus). Un título de aglutininas frías muy positivo, de al menos 1:128, o un aumento significativo del título constituye un indicio de sospecha de enfermedad por *Mycoplasma.*

Tratamiento, prevención y control

La eritromicina y la tetraciclina (o doxiciclina) y las fluoroquinolonas más modernas (gatifloxacino, moxifloxacino) son igual de eficaces para tratar las infecciones por Al *pneumoniae,* aunque las tetraciclinas y las fluoroquinolonas se reservan para los adultos. Las tetraciclinas tienen la ventaja de ser eficaces frente a la mayoría de los otros micoplasmas y clamidias, una causa frecuente de uretritis no gonocócica. La eritromicina se usa para tratar las infecciones por *Ureaplasma,* ya que estos microorganismos son resistentes a las tetraciclinas. Al contrario que otros micoplasmas, Ai. *hominis* es resistente a la eritromicina y algunas veces a las tetraciclinas. Se ha usado la clindamicina para tratar las infecciones producidas por estas cepas resistentes.

La prevención de la enfermedad por *Mycoplasma* es problemática. Las infecciones por M. *pneumoniae* se propagan por contacto estrecho; por tanto, el aislamiento de las personas infectadas teóricamente reduciría el riesgo de infección. Sin embargo, el aislamiento es impracticable, puesto que los pacientes suelen ser infecciosos durante un período de tiempo prolongado, incluso mientras están recibiendo antibióticos. Tanto las vacunas inactivadas como las vivas atenuadas han presentado malos resultados. La inmunidad protectora que confiere esta infección es baja. Las infecciones por Al *hominis, M. genitalium* y *Ureaplasma* se transmiten por contacto sexual. Por tanto, estas enfermedades se pueden prevenir evitando los contactos sexuales o mediante el uso de métodos físicos protectores.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una estudiante universitaria de 21 años presentó letargo, cefalea, tos, febrícula, escalofríos y sudoración nocturna. Cuando fue examinada en el centro de salud, tenía tos no productiva y disnea con el ejercicio. El pulso era de 95 latidos/min y la frecuencia respiratoria fue de 28 respiraciones/min. La faringe tenía un aspecto eritematoso; a la auscultación tenía roncus *y sibilancias diseminadas sin signos de condensación. Los resultados de la radiografía de tórax mostraban un infiltrado parcheado. Una tinción de Gram del esputo reveló la presencia de numerosos leucocitos, pero no de microorganismos. El título de anticuerpos en la prueba de fijación del complemento para* Mycoplasma *que se llevó a cabo en una muestra recogida en el momento del ingreso fue de 1:8; el título en una muestra recogida 1 semana más tarde fue de 1:32. La paciente se trató con eritromicina, y la enfermedad respondió lentamente en 2 semanas.*

1. Si se hubieran hecho cultivos, ¿cuáles habrían sido las mejores muestras? ¿Cuándo se dispondría de los resultados? ¿Cuáles son la sensibilidad y la especificidad del cultivo en un paciente infectado por Ai. *pneumoniae*[7].
2. ¿En qué se diferencian las especies de *Mycoplasma* de otras bacterias?
3. Describa la epidemiología de las infecciones por *NI. pneumoniae.* ¿Qué aspectos de este caso son característicos de estas infecciones?
4. ¿Qué otros micoplasmas producen enfermedad en el ser humano? ¿Qué entidades originan?

Bibliografía

Colé B, Sawitzke A: Mycoplasmas, superantigens and autoimmune arthritis. In Henderson B et al, editors: *Mechanisms and models in rheumatoid arthritis,* San Diego, 1996, Academic Press.

Kenny GE et al: Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonía: Sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soy peptone médium for identificationof infections, JCZínMicrobio! 28:2087-2093,1990.

Lo S: New understandings of mycoplasmal infections and diseases, *Clin Microbiol Newsletter* 17:169-173,1995.

Loens K et al: Molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections, / *Clin Microbiol* 41:4915-4923, 2003.

Luby JP: Pneumonía caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection, *Clin ChestMed* 12:237-244, 1991.

Maniloff J et al, editors: *Mycoplasmas: Molecular biology and pathogenesis,* Washington, 1992, American Society for Microbiology.

McMahon DK et al: Extragenital *Mycoplasma hominis* infections inadults, AmJMed 89:275-281,1990.

Templeton KE et al: Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae,} Clin Microbiol* 41:4366-43 71, 2003.

Waites K et al: Laboratory diagnosis of mycoplasmal and ureaplasmal infections, *Clin Microbiol Newsletter* 18:105-112, 1996.



Rickettsia y Orientia

Los géneros *Rickettsia* (el cual debe su nombre a Howard Ricketts), *Ehrlichia* (el cual recibe su nombre de Paul Ehrlich) y *Coxiella* (cuyo nombre deriva de Harold Cox) se han clasificado tradicionalmente dentro de una misma familia, Rickettsiaceae, por componerse en los tres casos de bacilos gramnegativos aerobios intracelulares obligados. El análisis de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) invalidó este sistema de clasificación. Asimismo, se observó que el antiguo género *Rickettsia* había de subdividirse en dos géneros *{Rickettsia* y *Oríentia)* y *Ehrlichia* en otros dos géneros *(Ehrlichia* y *Anaplasma).* Este capítulo describe los géneros *Rickettsia* y *Oríentia,* mientras que el capítulo 46 se centra en los otros microorganismos intracelulares.

Los microorganismos pertenecientes a la familia Rickettsiaceae se consideraron inicialmente virus debido a su pequeño tamaño (0,3 x 1 a 2 um), tinción escasa con el método de Gram, y crecimiento restringido al citoplasma de las células eucariotas. No obstante, poseen las siguientes características típicas de las bacterias: 1) semejanza estructural con los bacilos gramnegativos; 2) contienen ADN, ácido ribonucleico (ARN), enzimas del ciclo de Krebs y ribosomas para la síntesis de proteínas; 3) se multiplican mediante fisión binaria, y 4) son inhibidas por los antibióticos (como tetraciclina y cloranfenicol). Las especies patógenas de *Rickettsia* y *Oríentia* se mantienen en reservorios animales y en artrópodos y se transmiten a través de vectores artrópodos (como garrapatas, ácaros, piojos, pulgas). El ser humano constituye un anfitrión accidental. Las especies del género *Rickettsia* se subdividen en el grupo de la fiebre maculosa y el grupo del tifus. Las especies implicadas más a menudo en la enfermedad del ser humano se detallan en la tabla 45-1 y la figura 45-1.

Muchas especies de rickettsias se mantienen en sus anfitriones artrópodos a través de la transmisión transovárica, salvo *Rickettsia prowazekíí,* la cual provoca la muerte de su organismo anfitrión, el piojo del cuerpo humano. La distribución de las enfermedades causadas por las rickettsias se ve determinada por la distribución de los artópodos que actúan como anfitriones o vectores. Casi todas las infecciones con vectores garrapata (como la fiebre maculosa) presentan una distribución geográfica restringida, mientras que las infecciones por rickettsias en las que participan otros vectores, como los piojos *(R. prowazekii),* las pulgas *(Rickettsia typhi) y* los ácaros *(Rickettsia akari, Orientia tsutsugamushi)* muestran una distribución universal.

Fisiología y estructura

Las estructuras de la pared celular de *Rickettsia y Orientia* son características de los bacilos gramnegativos, con una capa de peptidoglucano y lipopolisacárido (LPS). Sin embargo, la capa de peptidoglucanos es mínima, se tiñe débilmente con la tinción de Gram, y el LPS tiene sólo una actividad de endotoxina débil. *Orientia* carece de la capa de peptidoglucano y de LPS. Estos microorganismos se visualizan mejor mediante las tinciones de Giemsa o de Giménez (figura 45-2). Las bacterias no tienen flagelos y están rodeadas de una biopelícula poco adherente. *Rickettsia y Orientia* son parásitos intracelulares estrictos de vida libre en el citoplasma de las células infectadas.

Las bacterias acceden al interior de las células eucariotas al estimular la fagocitosis. Después de ser engullidas, *Rickettsia y Oríentia* degradan la membrana del fagolisosoma mediante la producción de fosfolipasa y han de pasar al citoplasma para poder sobrevivir. La multiplicación en la célula anfitriona por fisión binaria es lenta (tiempo de generación, de 9 a 12 horas). *Orientia y* el grupo de la fiebre maculosa de *Rickettsia* se desarrollan en el citoplasma y el núcleo de las células infectadas, y se liberan de las células de manera continúa a través de largas proyecciones citoplásmicas. Por el contrario, el grupo del tifus se acumula en el citoplasma celular hasta provocar la lisis de las membranas celulares con des-

TABLA 45-1. Distribución de las especies de *Rickettsia* y *Orientia* que se asocian a enfermedad humana

Microorganismo	Enfermedad humana	Distribución
Grupo de las fiebres maculosas		
R. rickettsii	Fiebre de las Montañas Rocosas	Hemisferio occidental
R. africae	Fiebre de la picadura de la garrapata africana	Este y sur de África
R. akari	Viruela por *Rickettsia*	Universal
R. australis	Tifus de la garrapata australiana	Australia
R. conorii	Fiebre maculosa mediterránea	Países mediterráneos, mar Negro, África, India, Georgia, Rusia, sudeste asiático
R. japónica	Fiebre maculosa japonesa	Japón
R. sibirica	Tifus de la garrapata siberiana	Siberia, Mongolia, norte de China
Grupo del tifus		
R. prowazekii	Tifus epidémico Tifus recrudescente Tifus esporádico	Universal Universal EE.UU.
R. typhi	Tifus (murino) endémico	Universal
Grupo de tifus de las malezas		
0. *tsutsugamushi*	Tifus de las malezas	Asia, Oceanía

Enfermedad	Microorganismo	Vector	Reservorio
Fiebre de las Montañas Rocosas	*R. rickettsii*	Garrapata	Garrapatas, roedores salvajes
Rickettsia pustulosa	*R. akari*	Ácaros	Ácaros, roedores salvajes
Tifus de las malezas	*O. tsutsugamushi*		Ácaros rojos, roedores salvajes
Tifus epidémico	*R. prowazekii*	Piojos	Humanos, ardillas voladoras, pulgas de las ardillas
Tifus murino endémico	*R. typhi*	Pulga	Roedores salvajes

FIGURA 45-1. Epidemiología de las infecciones frecuentes por *Rickettsia* y *Orientia.*

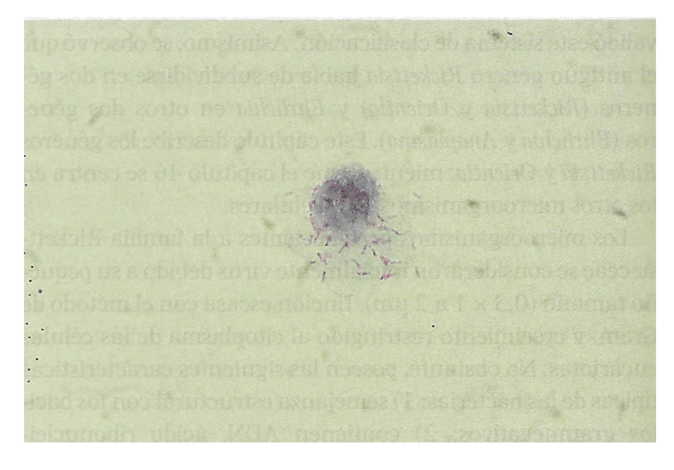


FIGURA45-2. Tinción de Giménez de células de cultivo tisular infectadas por el grupo de la fiebre maculosa de *Rickettsia.* (Tomado de Cohén j, Powderly WG: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

tracción de la célula y liberación de las bacterias. Se cree que la principal diferencia radica en la movilidad intracelular: el grupo de la fiebre maculosa es capaz de polimerizar acuna de la célula anfitriona, mientras que el grupo del tifus carece del gen necesario para esta actividad. Las bacterias se tornan inestables y mueren con rapidez tras ser liberadas de la célula anfitriona.

Se han secuenciado los genomas de *R. prowazekii* y *Rickettsia conorii*, de modo que se dispone de información acerca de la naturaleza parasítica de estas bacterias. Las bacterias son capaces de sintetizar proteínas y pueden producir trifosfato de adenosina (ATP) mediante el ciclo de ácido tricarboxílico. Parece que actúan como parásitos energéticos que utilizan el ATP de las células anfitrionas mientras está disponible. *R. prowazekii,* la especie mejor conocida, posee una enzima parasítica (traslocasa de ATP/ADP [difosfato de adenosina]) que facilita la transferencia de ATP desde la célula anfitriona. Muchas funciones de estas bacterias dependen de la célula anfitriona,

como la glucolisis, los nucleótidos y la ruta de las pentosas fosfato en el metabolismo energéntico; enzimas necesarias para la biosíntesis de ribonucleótidos de purina y pirimidina y para rutas biosintéticas de aminoácidos.

Rickettsia rickettsii (cuadro 45-1)

PATOGENIA E INMUNIDAD

El patógeno del ser humano más frecuente en EE.UU. es *R. ríckettsü,* el agente etiológico de la **fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.** No existen indicios de que *R. ríckettsü* produzca toxinas o de que la respuesta inmunitaria del organismo anfitrión sea la responsable de las manifestaciones patológicas de la fiebre de las Montañas Rocosas. Las principales manifestaciones clínicas parecen ser consecuencia de la replicación de las bacterias en las células endoteliales, lo que origina un daño ulterior a estas células y la extravasación de los vasos sanguíneos. La hipovolemia y la hipoproteinemia provocadas por la pérdida de plasma hacia los tejidos pueden llevar a la reducción de la perfusión de varios órganos y a procesos de insuficiencia orgánica. La respuesta inmunitaria del organismo anfitrión frente a la infección se basa en la destrucción intracelular mediada por citocinas y la eliminación por linfocitos CD8 citotóxicos. La respuesta humoral a las proteínas de la membrana externa de las rickettsias también puede desempeñar una importante función.

CUADRO 45-1. Resumen de las infecciones por *Rickettsia ríckettsii*

Fisiología y estructura:
Bacterias pequeñas íntracelulares
Se tiñen mal con la tinción de Gram; se tiñen mejor con Giemsa y Giménez
ta replicación se produce en el citoplasma y el núcleo de las células infectadas

Virulencia:
El crecimiento intracelular protege a las bacterias de la eliminación inmune
Se replican en las células endoteliales, produciendo vasculitis

Epidemiología:
Rickettsia ricketsii es la rickettsia patógena más frecuente en EE.UU.
Las garrapatas duras son los principales reservorios y vectores
La transmisión requiere un contacto prolongado (de 24 a 48 horas)
Se distribuye en el hemisferio occidental; en EE.UU., la infección es más frecuente en el sudeste atlántico y en los estados centrales del sur
La enfermedad es más frecuente de abril a octubre

Enfermedad:
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas

Diagnóstico:
Las pruebas de DFA, MIF y PCR son las empleadas con una mayor frecuencia en la detección del género; la prueba de transferencia de Western se utiliza para diferenciar a las distintas especies

Tratamiento, prevención y control:
Doxiciclina es el fármaco de elección; también se pueden utilizar las fluoroquinolonas
Los individuos deben evitar las zonas con garrapatas infectadas, llevar ropas protectoras y usar insecticidas eficaces
Los individuos se deberían quitar inmediatamente las garrapatas adheridas
No se dispone en la actualidad de vacuna

*DFA, anticuerpos fluorescentes directos; MIF, microinmunofluorescencia; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

EPIDEMIOLOGÍA

Se comunican entre 500 y 1000 casos de fiebre de las Montañas Rocosas cada año en EE.UU. Aunque la enfermedad se describió por primera vez en Idaho y posteriormente en Montana, la mayoría de los casos se registra ahora en el sudeste del Atlántico y en los estados centrales del sur. No se conoce la razón de este cambio, pero puede ser el resultado de cambios en la población de garrapatas o de los cambios en la proporción de garrapatas infectadas en áreas. específicas. El reservorio principal y el vector de *R. ríckettsü* son las **garrapatas duras** infectadas: la garrapata de la madera *(Dermacentor andersoni)* en los estados de las Montañas Rocosas, y la garrapata del perro *(Dermacentor variabilis)* en los estados del sudeste y en la costa oeste. Otros reservorios de garrapatas son *Rhipicephalus sanguineus* en México, y *Amblyomma cajennense* en Centroamérica y en Sudamérica. No se ha determinado si la garrapata de *Lone Star (Amblyomma americanum)* actúa como reservorio en los estados centrales del sur. Las rickettsias se mantienen en la población de garrapatas por transmisión transovárica. Algunos mamíferos, como los roedores salvajes, pueden actuar también como reservorios, pero este origen se considera infrecuente para las infecciones humanas transmitidas por garrapatas.

Las infecciones por rickettsias se transmiten al ser humano a través de las garrapatas adultas cuando estas se alimentan. Más del 90% de las infecciones ocurren entre los meses de abril y octubre, lo que se corresponde con el período de máxima actividad de las garrapatas. Para infectarse, el individuo debe estar expuesto a la garrapata durante un período de tiempo prolongado (p. ej., de 24 a 48 horas). Las rickettsias avirulentas latentes se activan cuando el insecto se alimenta con sangre caliente, y posteriormente se deben liberar de las glándulas salivales del vector para penetrar en la sangre del anfitrión humano.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La enfermedad clínicamente sintomática se desarrolla en un plazo comprendido entre 2 y 14 días (media, 7 días) después de la picadura de la garrapata (tabla 45-2). El paciente puede no acordarse de la picadura indolora de la garrapata. El inicio de la enfermedad está precedido por fiebre, escalofríos, cefa-

TABLA 45-2. Curso clínico de las enfermedades humanas producidas por las especies de *Rickettsia* y *Orientia*

Enfermedad	Período medio de incubación (días)	Presentación clínica	Exantema	Escara	Mortalidad sin tratamiento (%)
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	7	Inicio brusco; fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias	>90%; macular; extensión centrípeta	No	20-40
Rickettsia pustulosa	9-14	Inicio brusco: fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, fotofobia	100%; papulovesicular; generalizado	Sí	Baja
Tifus epidémico	8	Inicio brusco; fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, artralgla	extensión centrífuga	No	20
Tifus endémico	7-14	Inicio gradual; fiebre, cefalea, mialgias, tos	maculopapular en el tronco		
Scrub o de las malezas	10-12	Inicio brusco; fiebre, cefalea, mialgias	<50%; exantema maculopapular; centrífugo	No	1-15

lea y mialgias. Se puede producir un exantema al cabo de 3 o más días, que puede evolucionar a una forma macular o a una forma petequial. Inicialmente afecta las extremidades y posteriormente se extiende por el tronco. Las palmas y las plantas se pueden ver afectadas. Las complicaciones de la fiebre de las Montañas Rocosas pueden ser síntomas gastrointestinales, insuficiencia respiratoria, encefalitis e insuficiencia renal. Las complicaciones aumentan y el pronóstico empeora si el exantema característico no se desarrolla o lo hace en una fase tardía de la enfermedad, ya que ello comporta un retraso del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Cultivo

Las rickettsias se aislan en cultivos tisulares o huevos embrionados. Los laboratorios de referencia que trabajan habitualmente con estas bacterias indican que su recuperación resulta relativamente sencilla cuando se emplean sistemas tradicionales de cultivo en tubos especiales *(shell vial).* Sin embargo, la microscopía, las pruebas serológicas y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las técnicas utilizadas por la mayoría de los laboratorios diagnósticos y probablemente entrañen un riesgo menor que el supuesto por los cultivos con microorganismos vivos.

Microscopía

Aunque las rickettsias se tiñen débilmente con la tinción de Gram, se pueden teñir con los métodos de Giemsa y con Giménez. Los anticuerpos específicos marcados con fluoresceína se pueden emplear, igualmente, para teñir las bacterias intracelulares en muestras de tejido de las biopsias. Esta detección directa de los antígenos de las rickettsias constituye un método rápido para confirmar el diagnóstico clínico de la fiebre de las Montañas Rocosas.

Serología

Aunque la **prueba de Weü-Felix** (que implica la aglutinación diferencial de los antígenos de *Proteus)* se ha utilizado tradicionalmente para el diagnóstico de las infecciones por rickettsias, en la actualidad no se recomienda como consecuencia de su falta se sensibilidad y especificidad. La prueba que se usa con más frecuencia para detectar anticuerpos anti-rickettsia es la microinmunofluorescencia (MIF). La prueba detecta la presencia de anticuerpos frente a proteínas de la membrana externa (específicos de especie) y antígeno LPS. Se debe realizar una transferencia de Western con el fin de definir las especies individuales debido a que distintas especies de rickettsias comparten el antígeno lipopolisacarídico. Se observan reacciones cruzadas con otros géneros, como *Legionella.*

Diagnóstico molecular

Algunos laboratorios de referencia han puesto a punto pruebas basadas en la PCR frente a diversas dianas génicas (p. ej., secuencias de genes que codifican proteínas de la membrana externa, lipoproteína de 17 KDa, ARN ribosomal 16 S [ARNr]). Estas pruebas no son específicas de especie, por lo que es preciso complementarlas con otros análisis para identificar la especie.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las rickettsias son sensibles a las tetraciclinas (p. ej., doxiciclina) y las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino). Cloranfenicol posee actividad *in vitro* frente a las rickettsias, pero su utilización en el tratamiento de las infecciones se asocia a una mayor incidencia de recidivas en comparación con la antibioterapia basada en doxiciclina. El diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento adecuado se asocian generalmente a un buen pronóstico; no obstante, estas circunstancias pueden no ocurrir cuando los signos clínicos claves (como el exantema) se desarrollan al final de la enfermedad o no lo ha-

cen en ningún momento de su evolución. Además, los hallazgos no están disponibles generalmente antes de 2 o 3 semanas del inicio de la enfermedad, por lo que también se retrasa el comienzo del tratamiento. La morbimortalidad es elevada cuando existe un retraso en el diagnóstico y el tratamiento específico.

No existe ninguna vacuna para la fiebre de las Montañas Rocosas. Por tanto, evitar las zonas con garrapatas infestadas, usar ropa protectora y de repelentes para insectos y eliminar inmediatamente las garrapatas adheridas son las mejores medidas preventivas. Es prácticamente imposible eliminar el reservorio de garrapatas, ya que pueden sobrevivir hasta 4 años sin alimentarse.

Otras fiebres maculosas

Al menos seis especies de rickettsias del grupo de las fiebres maculosas producen enfermedad en el ser humano (véase tabla 45-1). *R. akari*, el agente etiológico de la rickettsiosis pustulosa o **viruela rickettsial,** se aisla de manera ocasional en EE.UU. Las infecciones por *R. akari* se mantienen en la población de roedores a través de la picadura de los ectoparásitos del ratón (p. ej., los ácaros) y en los ácaros por la transmisión transovárica. Los seres humanos se convierten en anfitriones accidentales cuando son picados por los ácaros infectados. Las otras rickettsiosis del grupo de las fiebres maculosas se transmiten por garrapatas.

La infección clínica por *R. akari* es bifásica. En primer lugar se desarrolla una pápula en el lugar en el que el acaro ha picado al organismo anfitrión. La pápula aparece alrededor de una semana después de la picadura y progresa rápidamente a la ulceración y a la formación de una escara. Durante este período, las rickettsias se diseminan sistémicamente. Después de un período de incubación de 7 a 24 días (media, de 9 a 14 días), la segunda fase de la enfermedad se desarrolla de forma brusca, con fiebre alta, cefalea importante, escalofríos, sudoración, mialgias y fotofobia. Aparece un exantema papulovesicular en 2 o 3 días. Se observa una progresión del exantema en forma de erupción, en el que aparecen vesículas y, posteriormente, costras. A pesar del aspecto del exantema diseminado, la rickettsiosis pustulosa o viruela rickettsial suele ser leve y no tener complicaciones, y los pacientes disfrutan de una recuperación completa sin necesidad de tratamiento en 2 a 3 semanas. El tratamiento específico con doxiciclina y con cloranfenicol acelera el proceso.

Rickettsia prowazekii (cuadro 45-2)

EPIDEMIOLOGÍA

R. prowazekii es el agente etiológico del **tifus epidémico,** llamado también **tifus transmitido por piojos,** y el principal vector es el piojo del cuerpo humano, *Pediculus humanus.* Al contrario de lo que ocurre con la mayor parte de las otras infecciones por rickettsias, el ser humano constituye el principal reservorio del tifus. El tifus epidémico afecta a individuos que subsisten en situación de hacinamiento y en condiciones sanitarias deficientes que favorecen la propagación de los piojos corporales, como sucede en caso de guerra, hambruna o catástrofe natural. Los piojos mueren como consecuencia de la infección en un plazo de 2 a 3 semanas, lo que evita la transmisión transovárica de *R. prowazekii.* La enfermedad se describe en Centro y Sudamérica, África y, con una menor frecuencia, en EE.UU.

Se desconoce la incidencia de la enfermedad en EE.UU., ya que no se considera una enfermedad de declaración obligatoria a los servicios de salud pública. La enfermedad esporádica en dicho país se restringe fundamentalmente a las zonas rurales de los estados orientales. Se registra en estas áreas debido a que las ardillas voladoras, al igual que las pulgas y los piojos de las ardillas, están infectados por *R. prowazekii.* Los piojos de las ardillas no se alimentan del ser humano, pero las pulgas no discriminan y pueden ser las responsables de la transmisión de las rickettsias de las ardillas al ser humano. Los indicios epide-

CUADRO 45-2. Resumen de las infecciones por ***R.*** *prowazekii*

Fisiología y estructura:
Bacterias intraceiulares pequeñas
Se tiñen mal con la tinción de Gram; mejor con las de Giemsa y Giménez
Se replican en el citoplasma de las células infectadas

Virulencia:
El crecimiento intracelular protege a las bacterias de la eliminación inmune
Se replican en las células endotetiales produciendo vasculitis

Epidemiología:
Los humanos son el principal reservorio; se transmiten de una persona a otra mediante un piojo vector
Se cree que la enfermedad esporádica se transmite de las ardillas a los humanos mediante las pulgas de las ardillas
La enfermedad recrudescente se puede desarrollar años después de la infección inicial
Las personas con mayor riesgo son aquellas que viven hacinadas y en malas condiciones sanitarias
La enfermedad presenta una distribución universal, la mayor parte de las infecciones se da en Centro-y Sudamérica y en África
La enfermedad esporádica se ve en el este de EE.UU.

Enfermedades:
Tifus epidémico (tifus transmitido por piojos)
Tifus recrudescente (enfermedad de Brill-Zinsser)
Tifus esporádico

Diagnóstico:
La prueba de la MIF es la prueba diagnóstica de elección

Tratamiento, prevención y control:
Doxiciclina es el fármaco de elección
El control se logra con la mejora de las condiciones de vida y con la reducción de la población de piojos mediante el uso de insecticidas
Se dispone de una vacuna inactivada para los grupos de alto riesgo

*MIF, microinmunofluorescencia.

miológicos y serológicos respaldan esta hipótesis, pero no se ha demostrado esta vía transmisión.

La enfermedad recrudescente por *R. prowazekii* **(enfermedad de Brill-Zinsser)** puede reaparecer en un afectado algunos años después de la infección inicial. En EE.UU., estos pacientes corresponden fundamentalmente a inmigrantes del este de Europa que estuvieron expuestos al tifus epidémico durante la Segunda Guerra Mundial.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

En un estudio sobre el tifus epidémico en África, se constató que la enfermedad clínica aparecía tras un período de incubación de 2 a 30 días (media, 8 días). La mayor parte de los pacientes no presentaba inicialmente síntomas específicos; después de 1 a 3 días, aparecía fiebre alta y cefalea grave, escalofríos, mialgias, artralgias y anorexia. Menos del 40% de los pacientes presentan un exantema petequial o macular, aunque la piel oscura puede no dejar ver el exantema. Las complicaciones del tifus epidémico incluyen miocarditis y alteraciones del sistema nervioso central; en algunas epidemias se ha descrito una tasa de mortalidad tan alta como del 66%. Esta elevada tasa de mortalidad se debe sin duda al mal estado de salud, nutrición e higiene de la población, junto con la ausencia de tratamiento antibiótico y de los cuidados médicos adecuados. En los pacientes con enfermedad no complicada, la fiebre desaparece en 2 semanas, pero la convalecencia completa puede durar hasta más de 3 meses.

Como se comentó anteriormente, la reactivación o recrudescencia del tifus epidémico (enfermedad de Brill-Zinsser) puede tener lugar algunos años después de la enfermedad inicial. Si embargo, el curso suele ser más leve que el del tifus epidémico, con una convalecencia más corta.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La prueba de la MIF es el método diagnóstico de elección para demostrar la enfermedad por *R. prowazekii.*

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las tetraciclinas y cloranfenicol son muy eficaces en el tratamiento del tifus epidémico. No obstante, para manejar una epidemia, el tratamiento antibiótico se debe combinar con medidas eficaces para el control de los piojos. Se dispone de una vacuna para el tifus inactivada con formaldehído, y se recomienda su administración en las poblaciones de alto riesgo.

Rickettsia typhi

EPIDEMIOLOGÍA

El **tifus endémico o murino** está producido por *R. typhi*. La enfermedad se caracteriza por presentar una distribución universal centrada principalmente en zonas húmedas templadas. En EE.UU. se comunican cada año entre 50 y 100 casos, la mayoría de los cuales se da en los estados del Golfo de México (fundamentalmente de Texas) y del sur de California. Se sigue observando esta enfermedad endémica en los individuos que residen en las zonas costeras templadas y subtropicales de África, Asia, Australia, Europa y Sudamérica. Los roedores son el principal reservorio, y la pulga de la rata *(Xenopsylla cheopis)* es el principal vector. Sin embargo, se considera que la pulga del gato *(Ctenocephalides felis)*, que infesta a los gatos, zarigüeyas, mapaches y mofetas, constituye un destacado vector de la enfermedad en EE.UU. La mayoría de los casos tiene lugar durante los meses cálidos.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

El período de incubación de la enfermedad por *R. typhi* es de 7 a 14 días. Los síntomas aparecen de forma brusca, siendo los más frecuentes fiebre, cefalea importante, escalofríos, mialgias y náuseas. En alrededor de la mitad de los pacientes infectados se produce un exantema, el cual es más frecuente al final de la enfermedad. Está restringido de forma característica al tórax y al abdomen. La evolución de la enfermedad no se suele complicar y se prolonga durante un período inferior a 3 semanas incluso en los pacientes no tratados.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se usa una prueba de fluorescencia indirecta (IFA) específica de *R. typhi* para confirmar el diagnóstico de tifus murino. Se considera diagnóstico un aumento de cuatro veces del título, o un único título de al menos 1:128. Los títulos significativos se suelen detectar a las 2 o 3 semanas del inicio de la enfermedad.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los antimicrobianos tetraciclina, doxiciclina o cloranfenicol son eficaces en el tratamiento del tifus murino, y los pacientes responden rápidamente a estos fármacos. Es difícil controlar o prevenir el tifus endémico, debido a que el reservorio y el vector están ampliamente distribuidos. Este tipo de esfuerzos deberían ir dirigidos al control del reservorio murino. No se dispone de ninguna vacuna eficaz.

Oríentía tsutsugamushi

O. tsutsugamushi, clasificada anteriormente en el género *Rickettsia*, es el agente etiológico del **tifus de la maleza,** una enfermedad que se transmite al ser humano a traes de los ácaros (ácaros rojos). El reservorio es la población de ácaros, en los que las bacterias se transmiten por vía transovárica. La infección está también presente en los roedores, los cuales

pueden actuar como reservorio para las infecciones de los ácaros. Debido a que los ácaros tan sólo se alimentan una vez a lo largo de su ciclo vital, no se cree que los roedores supongan un reservorio importante para la enfermedad del ser humano. El tifus de la maleza se observa exclusivamente en los individuos que viven en el este de Asia, Australia, Japón y otras islas del oeste del Pacífico. Se puede observar también en EE.UU. como enfermedad importada.

La enfermedad por *O. tsutsugamushí* se desarrolla de forma brusca después de un período de incubación de 6 a 18 días (media, de 10 a 12 días), y debuta con una importante cefalea, fiebre y mialgias. En una proporción inferior a la mitad de los pacientes aparece un exantema macular o papular que se extiende de manera centrífuga a las extremidades. Puede haber linfadenopatfas generalizadas, esplenomegalia, complicaciones del sistema nervioso central e insuficiencia cardíaca. La fiebre en los pacientes no tratados desaparece en 2 o 3 semanas, mientras que los que reciben un tratamiento apropiado con tetraciclina, doxiciclina o cloranfenicol responden rápidamente. No se dispone de vacuna alguna, por lo que la enfermedad se previene evitando la exposición a los ácaros rojos (con el uso de ropa protectora y de repelentes para insectos).

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 24 años que residía en Carolina del Norte (EE.UU.) acudió al servicio de urgencias de su ambulatorio por fiebre, artralgias, mialgias y malestar general. Se había encontrado bien hasta 4 días antes de su ingreso, cuando comenzó con fiebre de hasta 40 X, escalofríos, cefalea intensa y mialgias. La exploración física mostró a un paciente en estado muy grave, con temperatura de 39,7 °C, pulso de 110 latidosJmin, frecuencia respiratoria de 28 respiraciones/min, tensión arterial de 100/60 mmHg y un exantema que recubría las extremidades, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies. El paciente recordaba haber sufrido numerosas picaduras de garrapatas 10 días antes del comienzo de los síntomas. Se consideró la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en el diagnóstico y las pruebas serológicas específicas para el género Rickettsia *confirmaron este diagnóstico de sospecha.*

1. ¿Qué antibióticos se emplean para tratar esta infección?
2. ¿Qué antibióticos no se deben administrar?
3. ¿Qué especies del género *Rickettsia* se asocian a los siguientes vectores: garrapatas, piojos, ácaros, pulgas?

ID ¡litografía

Archibald L, Sexton D: Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever, *Clin Infecí Bis 20:1122-1125*, 1995.
Dumler JS: Laboratory diagnosis of human rickettsial and ehrlichial infections, *Clin Microbiol Newsletter* 18:57-61, 1996.
La Scola B, Raoult D: Minireview: Laboratory diagnosis of rickettsioses: Current approaches to diagnosis of oíd and new rickettsial diseases, *J Clin Microbiol* 35:2715-2727,1997.
Raoult D, Dumler JS: Rickettsia and Orientia, *Topley and Wilson's micwbiology and microbial infections,* ed 10, London, 2005, Holder-Arnold.
Raoult D, Roux V: Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases, *Clin Microbiol Rev* 10:694-719,1997.
Rolain J et al: In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials, *Antimicrob Agents Chemother* 42:1537-1541, 1998.
Spach D et al: Tick-borne diseases in the United States, N *Engl J Med* 329:936-947, 1993.
Walker DH: *Bíology of rickettsial diseases,* Boca Ratón, Fia, 1988, CRC Press.



CAPÍTULO 46

Ehrlichia, Anaplasma y Coxiella

En el año 2001 se reorganizó la taxonomía del orden Rickettsiales y cuatro géneros se incluyeron en la familia Anaplasmataceae: *Anaplasma, Ehrlichia, Neorickettsia* y *Wolbachia.* Las propiedades más destacadas que comparten estos géneros son: 1) supervivencia en el interior de una vacuola citoplásmica en la célula infectada de artrópodo o mamífero, y 2) infección de células hematopoyéticas. La mayor parte de los patógenos humanos de esta familia pertenecen a los géneros *Anaplasma* y *Ehrlichia,* en los que se centra este capítulo (cuadro 46-1). *Coxiella* es un patógeno intracelular clasificado tradicionalmente junto a *Rickettsia. Coxiella* se describe también en este capítulo, aunque en la actualidad se considera que no está relacionada con el orden Rickettsiales.

Ehrlichia y Anaplasma (cuadro 46-2)

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los géneros *Ehrlichia* y *Anaplasma* se componen de bacterias intracelulares que parasitan fagocitos mononucleares o granulocíticos, pero no eritrocitos. Las bacterias son pequeñas (0,2 a 0,4 (im) y se tiñen débilmente con la tinción de Gram. A diferencia de *Rickettsia* y *Orientia, Ehrlichia* y *Anaplasma* permanecen en la vacuola fagocítica después de entrar en la célula. Impiden la fusión de los lisosomas al inhibir la expresión de receptores adecuados en la superficie de dicha vacuola. Por tanto, las bacterias pueden multiplicarse mediante fisión binaria en el interior del fagosoma sin que ello comporte su exposición a las enzimas hidrolíticas del lisosoma. Las bacterias en proceso de replicación se organizan en masas rodeadas de membrana denominadas **mórulas** (figura 46-1). La observación de células que contienen mórulas posee capacidad diagnóstica. La información disponible acerca del metabolismo de *Ehrlichia* y *Anaplasma* es más limitada que la correspondiente a *Rickettsia.* No obstante, próximamente finalizará la secuenciación genómica completa de ambas bacterias, lo que permitirá determinar las relaciones de parasitismo existentes entre las bacterias y las células anfitrionas.

La estructura de la pared celular de *Ehñichia* y *Anaplasma* es semej ante a la de las bacterias gramnegativas, si bien carecen de peptidoglucano y lipopolisacárido (LPS). Las distintas especies de estos géneros comparten diversos antígenos proteicos, al igual que con especies pertenecientes a otros géneros, como consecuencia de lo cual son frecuentes las reacciones cruzadas en las pruebas serológicas de detección de anticuerpos.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La localización intracelular de los microorganismos les confiere protección frente a la respuesta inmunitaria del anfitrión. Sin embargo, se cree que la estimulación bacteriana de la producción de interferón-Y (IFN-y) desempeña una función clave en la activación de los macrófagos, los cuales actúan directamente sobre las células infectadas o bien sobre bacterias opsonizadas con anticuerpos durante su fase extracelular.

EPIDEMIOLOGÍA (tabla 46-1)

La infección por estos microorganismos semejantes a *Rickettsia* se reconoció por primera vez en EE.UU. en 1986. En un principio se creyó que *Ehrlichia canis* causaba la enfermedad, bautizada como **erliquiosis monocítica humana;** sin embargo, posteriormente se reconoció que una nueva especie, *Ehrlichia chaffeensis,* constituía el agente etiológico de esta nueva entidad. En el período comprendido entre 1987 y 2005 se han descrito 1500 casos. La prevalencia de la enfermedad es menor de la real, ya que los estudios serológicos han demostrado que los anticuerpos frente a *E. chaffeensis* son tan frecuentes como los de *Rickettsia rickettsii,* cuya distribución geográfica es semejante a la de aquella. La enferme-

CUADRO 46-1. *Ehrlichia, Anaplasma* y *Coxiella*

Microorganismo	Derivación histórica
Ehrlichia	Recibe su nombre de Paul Ehrlich
E. chaffeensis	Aislada por primera vez en un reservista del ejército estadounidense en Fort Chaffee, Arkansas
E. ewingii	Recibe su nombre de William Ewing
Anaplasma	*an,* sin; *plasma,* entidad informe (una cosa sin forma; se refiere a las inclusiones ¡ntracitoplásmicas)
A. phagocytophilum	*phago,* comer; *kytos,* un recipiente o recinto; *philein,* amar (presente en fagocitos)
Coxiella burnetii	Recibe su nombre de Harold Cox y F.M. Burnet

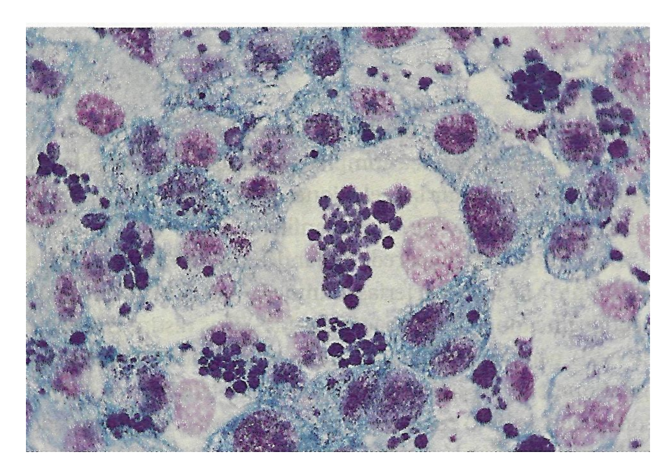


FIGURA 46-1. Numerosas mórulas de *Ehrlichia canis* en células de cultivo DH82. (Tomado de Cohén J, Powderly WG: *Infectious diseases,* ed 2, St touis, 2004, Mosby.)

dad se observa fundamentalmente en las zonas del sudeste, Atlántico medio y central meridional (p. ej., Arkansas, Georgia, Misuri, Oklahoma, Carolina del Sur, y Texas). Esta área se corresponde con la distribución geográfica de *Amblyomma americanum* (garrapata Lone Star), el vector primario en la transmisión del microorganismo, y del ciervo de cola blanca, un importante reservorio de *E. chaffeensis.* La transmisión transovárica de *Anaplasma* y *Ehrlichia* en garrapatas es poco eficiente (a diferencia de *Rickettsia* y *Oríentía),* por lo que deben mantenerse en anfitriones vertebrados. Otros animales que pueden actuar como anfitriones son los perros domésticos, los zorros, los coyotes, los lobos, los mapaches, las zarigüeyas, las cabras y los ratones.

La **erliquiosis granulocítica** se debe a dos bacterias *(Ehrlichia ewingii y Anaplasma phagocytophilum). E. ewingii* tiene una distribución geográfica semejante a la de *E. chaffeensis,* ya que comparten los mismos vectores *(A. americanum)* y anfitriones. Se desconoce con qué frecuencia se asocia a enfermedad en el ser humano debido a que la respuesta serológica a este microorganismo presenta reactividad cruzada con los anticuerpos frente a *E. chaffeensis.* La enfermedad producida

CUADRO 46-2. Resumen de *Ehrlichia y Anaplasma*

Fisiología y estructura:
Bacterias intracelulares de pequeño tamaño
Se tiñen débilmente con la tinción de Gram; se tiñen mejor con las de Giemsa o Giménez
Se replican en los fagosomas de las células infectadas

Virulencia:
El crecimiento ¡ntracelular protege a las bacterias de su destrucción por el sistema inmunitario
Capaces de evitar la fusión del fagosoma a lisosomas de monocitos o granulocitos
Inicia una respuesta inmunitaria que contribuye a la patogenia

Epidemiología:
tos reservónos más importantes son los ciervos de cola blanca, los ratones de pies blancos, las ardillas listadas, los ratones de campo y los cánidos, dependiendo de la especie de *Ehrlichia*
tas garrapatas son vectores relevantes, aunque la transmisión transovárica es un proceso ineficiente
En EE.UU., la enfermedad es más frecuente en los estados atlánticos, los estados centrales (del norte, centro y sur) y la zona norte de California
tos sujetos con un riesgo mayor son aquellos expuestos a las garrapatas en las zonas endémicas
La enfermedad es más frecuente entre los meses de abril y octubre

Enfermedades:
Erliquiosis monocítica humana
Anaplasmosis humana (llamada anteriormente erliquiosis granulocítica humana)

Diagnóstico:
La microscopía tiene un valor limitado
La serología y las pruebas con sondas de ADN constituyen los métodos de elección

Tratamiento, prevención y control:
Doxiciclina es el fármaco de elección; rifampicina es una alternativa aceptable
La prevención implica evitar las áreas infestadas por garrapatas, la utilización de ropa protectora y repelentes de insectos y eliminar rápidamente las garrapatas adheridas
No se dispone de vacunas

por *A. phagocytophilum* se localiza principalmente en las zonas del norte y el centro de los estados centrales, y las zonas nordeste y centrales de los estados atlánticos de EE.UU. Los reservónos son mamíferos pequeños (como ratones de pies blancos, ardillas listadas y ratones de campo), y los vectores son las garrapatas *Ixodes.* En EE.UU., más del 90% de los casos de enfermedad por *Ehrlichia* y *Anaplasma* se produce entre mediados de abril y finales de octubre.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Erliquiosis monocítica humana

E. chaffeensis origina la **erliquiosis monocítica humana** tras infectar monocitos sanguíneos y fagocitos mononucleares

TABLA 46-1. Epidemiología de *Ehriichia, Anaplasma* y *Coxiella*

Especies	Enfermedad	Vector invertebrado	Anfitriones vertebrados	Distribución geográfica
Anaplasma phagocytophilum	Anaplasmosis humana (llamada anteriormente erliquiosis granulocítica humana)	Garrapatas *(Ixodes)*	Ser humano, caballos, perros, rumiantes, llamas	América del Norte y del Sur, Europa, Asia, África
Ehriichia chaffeensis	Erliquiosis monocítica humana	Garrapatas *(Amblyomma)*	Ser humano, perros	EE.UU. (estados del sudeste, zona sur de estados centrales)
Ehriichia ewingii	Erliquiosis monocítica canina	Garrapatas *(Amblyomma)*	Perros, ser humano	EE.UU. (estados del sudeste, zona sur de estados centrales)
Coxiella bumetii	Fiebre Q	Sin importancia en el ser humano	Muchos, como artrópodos, peces, aves, roedores, marsupiales, ganado	Universal (relativamente infrecuente en EE.UU.)

en tejidos y órganos. Entre 1 y 3 semanas después de la picadura de la garrapata se observa una enfermedad seudogripal que cursa con fiebre, cefalea y mialgias. En una proporción inferior al 50% de los sujetos infectados aparecen síntomas gastrointestinales, y un 30% a 40% de los pacientes desarrolla un exantema de inicio tardío (siendo más frecuente en los niños que en los adultos). La mayoría de los pacientes presenta leucopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas séricas, las cuales pueden oscilar de leves a severas. Aunque la mortalidad es reducida (2% a 3%), más de la mitad de los individuos infectados ha de ser hospitalizado y precisa de una prolongada recuperación. La patología de esta infección es desproporcionada con relación al número de células infectadas o la carga microbiana presente en los tejidos. Se estima que E. *chaffeensis* altera la función de los fagocitos mononucleares y la regulación de la respuesta inflamatoria. En consecuencia, la respuesta inmunitaria destruye el patógeno y genera gran parte del daño hístico.

Erliquiosis granulocítica canina

E. *ewingii* origina principalmente enfermedad en cánidos y el ser humano constituyen un anfitrión accidental. Es posible que la incidencia de la infección por este microorganismo sea mayor de la supuesta, ya que existe reactividad cruzada en las pruebas de detección de anticuerpos entre E. *ewingii* y E. *chaffeensis.* La presentación clínica de esta entidad es semejante a la de la enfermedad por E. *chaffeensis,* de modo que el paciente presenta fiebre, cefalea y mialgias. Igualmente, se observan leucopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas séricas.

Anaplasmosis humana

La anaplasmosis humana, llamada anteriormente erliquiosis granulocítica humana, aparece como consecuencia de la infección por *A. phagocytophilum.* El microorganismo infecta fundamentalmente células mieloides de médula ósea (p. ej., neutrófilos). La enfermedad se presenta como un trastorno seudogripal con fiebre, cefalea y mialgias; los síntomas gastrointestinales se registran en menos del 50% de los pacientes; tan sólo se observa un exantema cutáneo en una proporción inferior al 10% de los afectados. Casi todos los sujetos infectados padecen leucocitopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas séricas. Más de la mitad de los pacientes ha de ser hospitalizado y son frecuentes las complicaciones graves. A pesar de la posible gravedad de la enfermedad, la mortalidad se sitúa por debajo del 1%. Al igual que sucede en la infección por E. *chaffeensis,* la patología de la enfermedad parece relacionarse con la activación de los macrófagos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La microscopía tiene un valor limitado en el diagnóstico de la enfermedad humana. Se deben teñir las preparaciones de sangre periférica con Giemsa, dado que la detección de los microorganismos intracelulares **(mórulas)** es diagnóstica. No obstante, las mórulas se detectan en menos del 10% de los sujetos aquejados de erliquiosis monocítica y en un 20% a 80% de aquellos con erliquiosis granulocítica y anaplasmosis. De la misma manera, aunque *Ehriichia* se ha cultivado *in vitro* en linajes celulares establecidos, la mayor parte de los laboratorios clínicos lleva a cabo esta técnica. Los métodos empleados más a menudo para confirmar el diagnóstico clínico de la erliquiosis son las pruebas de amplificación de ácido desoxirribonucleico (ADN) y los estudios serológicos. Algunos centros de referencia efectúan pruebas de amplificación de ADN específicas para distintas especies, por lo que disponen de un procedimiento diagnóstico específico y sensible para la enfermedad aguda. Por lo general se observa un incremento del título de anticuerpos entre 3 y 6 semanas después del comienzo del cuadro, por lo que las pruebas se utilizan fundamentalmente para confirmar el diagnóstico. *Ehriichia chaffeensis* y E. *ewingii* están íntimamente relacionadas y no se

distinguen en las pruebas serológicas. La especificidad de estas pruebas se reduce como consecuencia de la reactividad cruzada con otros microorganismos, como los responsables de la fiebre manchada de las montañas rocosas, la fiebre O, la enfermedad de Lime, la brucelosis y las infecciones por el virus de Epstein-Barr.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los pacientes con sospecha de erliquiosis deben recibir doxiciclina. El tratamiento nunca se debe retrasar a la espera de la confirmación de laboratorio de la enfermedad. Se ha utilizado rifampicina como tratamiento en mujeres embarazadas (en las que están contraindicadas las tetraciclinas). Tanto doxiciclina como rifampicina poseen actividad bactericida *in vitro.* Las fluoroquinolonas ejercen una acción bacteriostática *in vitro;* se ha detectado resistencia a este grupo de antimicrobianos en algunas especies de *Ehrlichia,* por lo que su administración está contraindicada. Las penicilinas, las cefalosporinas, cloranfenicol, los aminoglucósidos y los macrólidos carecen de eficacia. La infección se previene al evitar las zonas infestadas con garrapatas, el uso de ropa protectora y la aplicación de repelentes de insectos. Las garrapatas adheridas a la piel se deben eliminar sin demora. No se dispone de vacunas.

Coxiella burnetii

Coxiella se clasificó inicialmente dentro de *Rickettsía* debido a que se tiñe débilmente con la tinción de Gram, crecen en el interior de células eucariotas y se asocian a artrópodos (p. ej., garrapatas). Sin embargo, en la actualidad se sabe que presentan una relación más estrecha con *Legionella* y *Francisella.* La enfermedad que produce *Coxiella* es la **fiebre O,** la cual puede ser asintomática en el ser humano y manifestarse como una infección aguda o crónica.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

C. burnetii es un cocobacilo pleomorfo de pequeño tamaño (0,2 a 0,7 fim) que se desarrolla como patógeno intracelular obligado. Su multiplicación intracelular comienza con posterioridad a la fagocitosis de la bacteria y la fusión del fagosoma para formar un fagolisosoma. El entorno ácido activa la maquinaria metabólica de la bacteria. Las pequeñas células en proceso de replicación maduran para dar lugar a variantes de gran tamaño que se transforman después en esporas estables, las cuales son capaces de sobrevivir en la naturaleza durante varios meses.

PATOGENIA E INMUNIDAD

El conocimiento de la patogenia de la fiebre Q es limitado, ya que la mayor parte de las infecciones remiten espontáneamente y no existe ningún modelo animal de la enfermedad crónica. La infección del ser humano suele ocurrir tras la inhalación de partículas transmitidas por el aire desde un foco ambiental contaminado en mayor medida que por picadura de un artrópodo vector (a pesar de que *C. burnetii* infecta más de 40 especies de garrapatas). *Coxiella* prolifera en el tubo digestivo para después diseminarse a otros órganos. Los pacientes con infecciones agudas graves presentan neumonía y hepatitis granulomatosa, mientras que la mayoría de las infecciones crónicas se manifiestan con endocarditis.

Una importante característica de las infecciones por *Coxiella* es la capacidad de sufrir una **variación antigénica** en la expresión del antígeno LPS de la pared celular. La forma muy infecciosa de la bacteria posee LPS con un hidrato de carbono complejo **(antígeno de fase I)** que inhibe la interacción de los anticuerpos con las proteínas de superficie. Cuando se cultiva la bacteria, el antígeno de fase I sufre una mutación de deleción que origina el **antígeno de fase II.** Esta modificación antigénica expone las proteínas de superficie a los anticuerpos. La respuesta humoral a estos antígenos en la enfermedad constituye un marcador útil de las formas aguda y crónica. La enfermedad aguda se caracteriza por la producción de anticuerpos frente al antígeno expuesto de fase II mientras que en los pacientes con una infección crónica se detectan títulos elevados frente a los antígenos de fase I y de fase II. Los elevados títulos de anticuerpos observados en estos sujetos conllevan la formación de inmunocomplejos y producen algunos de los signos y síntomas de esta enfermedad. Por tanto, la inmunidad humoral participa en las manifestaciones patológicas de la enfermedad y la inmunidad celular se asocia a una mejora clínica.

EPIDEMIOLOGÍA (véase tabla 46-1)

C. *burnetii* es muy estable en condiciones ambientales desfavorables y es capaz de sobrevivir en el suelo durante meses o años. El abanico de anfitriones de este patógeno es amplio e incluye mamíferos, aves y numerosos géneros diferentes de garrapatas (cuadro 46-3). Los animales de granja, como las ovejas, las vacas y las cabras, y los gatos, los perros y los conejos recién infectados representan los principales reservónos de la enfermedad en el ser humano. La garrapata es un destacado vector de la enfermedad en los animales, pero no en el ser humano. Las bacterias pueden alcanzar concentraciones elevadas en la placenta del ganado infectado. Las placentas secas que se dejan en el suelo después del parto, así como las heces, la orina y las heces de garrapata pueden contaminar el suelo, el cual se puede convertir en un foco de infección si las bacterias se transportan por el aire y se inhalan. *C. burnetii* se excreta también en la leche, por lo que los consumidores de leche no pasteurizada pueden contraer la infección.

La fiebre Q tiene una distribución universal. Aunque anualmente se comunican entre 20 y 30 casos en EE.UU., esta cifra

CUADRO 46-3. Resumen de *Coxiella*

Fisiología y estructura:
Bacterias intracelulares de pequeño tamaño
Se tiñen débilmente con la tinción de Gram; se tiñen mejor con las de Giemsa o Giménez
Se replican en los fagolisosomas de las células infectadas
Capaces de sufrir una transición de fase, con una fase I (infecciosa) y una fase II de antígenos de lipopolisacárido

Virulencia:
El crecimiento intracelular protege a las bacterias de su destrucción por el sistema inmunitario
Capaces de replicarse en el entorno acídico resultante de la fusión del fagosoma con el lisosoma
Las formas de fase I están protegidas de la interacción de los anticuerpos por las proteínas de la superficie bacteriana
La forma extracelular es muy estable; capaz de sobrevivir en la naturaleza durante períodos prolongados

Epidemiología:
Diversos reservónos, como mamíferos, aves y garrapatas
Casi todas las infecciones en el ser humano se asocian a contacto con vacas, ovejas, cabras, perros y gatos infectados
La mayoría de las enfermedades se adquieren por inhalación; es posible la enfermedad por consumo de leche contaminada; las garrapatas no suponen un vector importante para la transmisión de la enfermedad al ser humano
Distribución universal; relativamente infrecuente en EE.UU.
Sin incidencia estacional

Enfermedades:
Las enfermedades agudas comprenden un síndrome seudogripal, neumonía atípica, hepatitis, pericarditis, miocarditis y meningoencefalitis
Las enfermedades crónicas engloban endocarditis, hepatitis, enfermedad pulmonar e infección de mujeres embarazadas

Diagnóstico:
La prueba de elección es la detección de la respuesta humoral frente a antígenos de fase I y de fase II

Tratamiento, prevención y control:
Las tetraciclinas constituyen los fármacos de elección para las infecciones agudas; el tratamiento de la infección crónica se basa en la combinación de rifampicina con doxiciclina o trimetoprim-sulfametoxazol
Las vacunas con antígenos de fase I son protectoras y seguras cuando se administran como dosis únicas de forma previa a la exposición del animal o persona a *Coxiella*

subestima la prevalencia real de esta entidad. La infección es frecuente en el ganado en dicho país, aunque la enfermedad verdadera es rara. Es frecuente la exposición en el ser humano, en especial en los ganaderos, veterinarios y manipuladores de alimentos; los estudios experimentales han indicado que la dosis infecciosa de *C. burnetii* es baja. Casi todas las infecciones humanas son leves o asintomáticas. los estudios serológicos han confirmado este hallazgo, ya que más de la mitad de los pacientes con anticuerpos detectables carecen de antecedentes de la enfermedad. Las infecciones también quedan sin diagnosticar debido a que no se suele considerar *C. burnetii* en los sujetos con enfermedad sintomática.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La infección por *C. burnetii* puede cursar de forma aguda o crónica. La enfermedad aguda se caracteriza por un prolongado período de incubación (media, 20 días) seguido del inicio brusco de cefalea intensa, fiebre alta, escalofríos y mialgias. Los síntomas respiratorios suelen ser leves y remedan la **«neumonía atípica»** producida por las especies de *Mycoplasma* (véase capítulo 44) y de *Chlamydia* (véase capítulo 47), pero puede ser grave. Alrededor de la mitad de los pacientes presenta hepatoesplenomegalia. El examen anatomopatológico del hígado de casi todos los sujetos aquejados de fiebre O aguda revela granulomas difusos.

La presentación más frecuente de la fiebre O crónica es la **endocarditis subaguda,** generalmente sobre una prótesis o una válvula cardíaca previamente dañada. El período de incubación de la fiebre QQ crónica puede abarcar desde meses hasta años, y su presentación es insidiosa. Lamentablemente, la enfermedad crónica acostumbra a progresar de modo implacable y el pronóstico es desfavorable.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

En la actualidad, la fiebre QQ se puede diagnosticar mediante cultivo (de manera infrecuente), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o bien pruebas serológicas específicas. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como PCR, desarrolladas en laboratorios de referencia, poseen una sensibilidad mayor que los cultivos y una gran especificidad. La sensibilidad de las pruebas es máxima para las muestras hísticas y disminuye en las muestras de suero. La PCR constituye el método de elección para el diagnóstico precoz en las zonas en las que es frecuente la infección por C. *burnetii.*

En el momento actual, los estudios serológicos son las pruebas diagnósticas utilizadas más a menudo. Como se ha indicado anteriormente, C. *burnetii* sufre una variación de fase caracterizada por el desarrollo de antígenos de fase I y de fase ff. Los antígenos de fase I presentan una débil inmunogenicidad. Se han usado diversos métodos para determinar la producción de anticuerpos: la prueba de microaglutinación, la prueba de fijación del complemento, la prueba de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos (1FA) y los enzimoinmunoanálisis (ELISA). La técnica IFA es la prueba de elección, aunque muchos laboratorios emplean la técnica ELISA, la cual parece disponer de una mayor sensibilidad. Se producen reacciones cruzadas con *Bartoneüa* (microorganismo que puede causar una enfermedad semejante), de forma que los estudios serológicos han de incluir una prueba para ambos microorganismos. Los pacientes con fiebre QQ aguda presentan inmunoglobulinas (Ig) M e IgG fundamentalmente frente

a los antígenos de fase II. El diagnóstico de fiebre 00 crónica se confirma con la demostración de la presencia de anticuerpos frente a los antígenos de fase I y de fase II, y los títulos de los primeros suelen ser superiores.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* parecen carecer de utilidad para predecir la eficacia clínica. Por este motivo, el tratamiento de las infecciones agudas y crónicas por *C. burnetü* se basa en la experiencia clínica. Actualmente se recomienda que las infecciones agudas se traten con una tetraciclina (p. ej., doxiciclina). La enfermedad crónica se debe tratar durante un período prolongado con una combinación de fármacos bactericidas, como rifampicina y doxiciclina o trimetroprim-sulfametoxazol. La dificultad que entraña el tratamiento de estos pacientes radica en que la actividad antibiótica frente a bacterias que se replican intracelularmente en vacuolas acídicas es subóptima.

Se han desarrollado vacunas inactivadas con células completas y vacunas con antígenos parcialmente purificados, y se ha observado que las vacunas preparadas con los microorganismos en fase I confieren una mejor protección. AI parecer, la vacunación del ganado es eficaz, a no ser que los animales hayan contraído la infección previamente. La vacunación no erradica *Coxiella* de los animales infectados ni reduce su diseminación asintomática. De igual modo, la vacunación de personas con vacunas de fase I tan sólo es protectora cuando los receptores no han contraído la infección. La vacunación de sujetos con una infección previa está contraindicada debido a que la respuesta inmunitaria puede incrementar las reacciones adversas. Por ello, se recomienda administrar una única dosis de vacuna sin dosis de recuerdo.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 46 años acudió a su médico de cabecera tras haber estado 2 meses sufriendo pérdida de peso (7 kg), sudoraclón nocturna y febrícula. Los resultados de la exploración torácica revelaron un murmullo cardíaco de nueva aparición. El médico sospechó que su paciente presentaba endocarditis subaguda y recogió tres grupos de muestras sanguíneas para su cultivo. Tras una semana de incubación, las muestras arrojaron resultados negativos.

1. ¿Qué pruebas diagnósticas se deben practicar para determinar s¡ el sujeto presenta endocarditis producida por *Coxiella burnetiP.*
2. Si se confirmase el diagnóstico, ¿cómo habría adquirido la infección?
3. ¿Cómo se debe tratar la infección?

Bibliografía

Bakken J et al: Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States: A new species' emerging? *JAMA* 272:212-218,1994.

Dumler JS: Laboratory diagnosis of human rickettsial and ehrlichialinfections, *ClinMicrobiolNewsletter* 18:57-61,1996.

Dumler JS, Bakken JS: Human ehrlichiosis: Newly recognized infections transmitted by ticks, *Annu Rev Med* 49:201-213, 1998.

Fournier P, Marrie T, Raoult D: Minireview: Diagnosis of Q fever, *J Clin Microbiol* 36:1823-1834, 1998.

Magnarelli L, Dumler J: Ehrlichioses: Emerging infectious diseases in tick-infected áreas, *Clin Microbiol Newsletter* 18:81-83,1996.

Maurin M, Raoult D: Q fever, *Clin Microbiol Rev* 12:518-5 5 3,1999.

Schaffner W, Standaert S: Ehrlichiosis—in pursuit of an emerging infection, *NEnglJMed* 334:262-263, 1996 (editorial).

Spach D et al: Tick-borne diseases in the United States, *N Engl J Med* 329:936-947, 1993.



En 1999 la taxonomía de la familia Chlamydiaceae se revisó extensamente tomando como base los estudios genéticos de estos microorganismos (cuadro 47-1). Previamente, la familia constaba de un género, *Chlamydia,* con cuatro especies. Actualmente la familia se divide en dos géneros, *Chlamydia* y *Chlamydophila. Chlamydia trachomatis* ha permanecido en el género de *Chlamydia,* pero *Chlamydia psittaci* y *Chlamydia pneumoniae* se han incluido en el nuevo género, *Chlamydophila* (cuadro 47-2). Otras especies se han situado en los dos géneros, pero son patógenos humanos infrecuentes y no se describen en este capítulo.

Las bacterias de la familia Chlamydiaceae se consideraron inicialmente virus debido a que son lo suficientemente pequeñas como para atravesar filtros de 0,45 fxm y a que son parásitos intracelulares obligatorios. Sin embargo, estos microorganismos tienen las siguientes características de las bacterias: 1) poseen una membrana interna y otra externa semejantes a las de las bacterias gramnegativas; 2) contienen ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN); 3) poseen ribosomas procariotas; 4) sintetizan sus propias proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, y 5) son sensibles a numerosos antibióticos antibacterianos.

Al contrario de lo que ocurre con otras bacterias, las clamidias presentan un ciclo vital peculiar, ya que pasan por formas infecciosas inactivas desde el punto de vista metabólico **(cuerpos elementales [CE])** y por formas no infecciosas con actividad metabólica **(cuerpos reticulados [CR]).** Las propiedades que distinguen a los tres patógenos humanos importantes se resumen en la tabla 47-1.

Familia Chlamydiaceae

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

De forma semejante a una espora, el CE es resistente a los factores ambientales más adversos. Aunque estas bacterias carecen de la capa de peptidoglucano que se encuentra en la mayoría de las bacterias, las proteínas de su membrana externa forman numerosos puentes mediante enlaces disulfuro entre los residuos de cisterna. Las bacterias no se replican en la forma del CE, pero son infecciosas; es decir, se pueden unir a los receptores de las células del organismo anfitrión y estimular su captación por la célula infectada. No se ha definido aún la naturaleza exacta de este proceso de unión. Los CR son activos desde el punto de vista metabólico y constituyen la forma replicadora de las clamidia. Debido a que en los CR están ausentes los puentes proteicos, esta forma es osmóticamente frágil; sin embargo, los CR están protegidos por su localización intracelular.

Otros componentes estructurales importantes de la familia Chlamydiaceae son el lipopolisacárido (LPS) específico de género, que se puede detectar en una prueba de fijación del complemento (FC) y las proteínas específicas de especie y de cepa de la membrana externa.

Las clamidias se replican mediante un ciclo peculiar que se desarrolla en las células anfitrionas susceptibles (figura 47-1). El ciclo se inicia cuando los CE infecciosos de pequeño tamaño (300 a 400 nm) se fijan a las microvellosidades de las células susceptibles para posteriormente penetrar activamente en las células del organismo anfitrión. Después de ser internalizadas, las bacterias permanecen en los fagosomas citoplásmicos, donde tiene lugar el ciclo de replicación. La fusión de los liposomas celulares con el fagosoma que contiene CE se encuentra inhibida, al igual que la posterior muerte intracelular. La fusión fagolisosomal no se produce si la membrana externa está intacta. La fusión fagolisosomal con la posterior muerte bacteriana se desencadena cuando la membrana externa está dañada o las bacterias son inactivadas por calor o se recubren de anticuerpos.

A lo largo de las 6 u 8 horas siguientes a su entrada en la célula, los CE se reorganizan para formar los CR de mayor tamaño (800 a 1000 nm) y dotados de actividad metabólica.

TABLA 47-1. Características de las Chlamydiaceae que producen enfermedad en el ser humano

Propiedad	***Chtamydia trachomatís***	***Chlamydophila pneumoniae***	***Chlamydophila psittaci***
Espectro de anfitriones	Principalmente patógeno del ser humano	Principalmente patógeno del ser humano	Principalmente patógeno animal; ocasionalmente patógeno humano
Biotipos	LGV y tracoma	TWAR	Muchos
Enfermedades	Tracoma LGV: tracoma ocular, enfermedad oculogenital,	Bronquitis, neumonía, sinusitis, faringitis, coronariopatía (?)	Neumonía (psittacosis)
Morfología del cuerpo elemental	Redondeada, estrecho espacio periplásmico	Forma de pera, gran espacio periplásmico	Redondeada, estrecho espacio periplásmico
Morfología del cuerpo de inclusión	Inclusión única y redondeada por cada célula	Múltiples inclusiones uniformes por célula	Múltiples inclusiones de tamaño varible por célula
Plásmido de ADN	Sí	No	Sí
Glucógeno que se tiñe con yodo en inclusiones	Sí	No	No
Sensibilidad a las sulfamidas	Sí	No	No

ADN, ácido desoxirribonucleico; LGV, linfogranuloma venéreo.

revisada de la familia Chlamydiaceae

Género *Chlamydia*	Género *Chlamydophila*
C. trachomatís	*C. pneumoniae*
C. muridarum	*C. psittaci*
C. suis	*C. pecorum*
	C. abortus
	C. caviae
	C. felis

TABLA 47-2. Espectro clínico de las infecciones por *Chlamydia trachomatís*

Serotipos	Lugar de infección
A, B, Ba, C	Fundamentalmente la conjuntiva
D-K	Fundamentalmente el aparato urogenital
L1, L2, L2a, L3	Ganglios linfáticos inguinales

CUADRO 47-2. Especies destacadas de la familia Chlamydiaceae

Microorganismo	Origen histórico
Chlamydia	*chlamydis,* un manto
C. trachomatís	*trachomatís,* del tracoma o rugoso (la enfermedad conocida como tracoma se caracteriza por la presencia de granulaciones en las superficies conjuntivas que originan inflamación crónica y ceguera)
Chlamydophila	*chlamydis,* un manto; *phila,* amante (amante del manto; relacionado con *Chlamydia)*
C. pneumoniae	*pneumoniae,* neumonía
C. psittaci	*psittacus,* loro (enfermedad asociada a las aves)

Los CR son capaces de sintetizar su propio ADN, ARN y proteínas. Las clamidias son **parásitos energéticos** debido a que emplean el trifosfato de adenosina de la célula anfitriona para satisfacer sus necesidades energénticas. Algunas cepas pueden depender también del organismo anfitrión para la obtención de determinados aminoácidos. Los CR se replican por fisión binaria, que continúa durante las 18-24 horas siguientes. El fagosoma con CR acumulados, llamado **inclusión,** se puede detectar con facilidad mediante tinciones histológicas. Alrededor de 18 a 24 horas después del comienzo de la infección, los CR se empiezan a reorganizar en CE más pequeños; la célula se rompe y posteriormente libera los CE infecciosos cuado han transcurrido entre 48 y 72 horas.

Ckíamydia trmikmimílm (cuadro 47-3)

C. *trachomatís* tiene un espectro de anfitriones muy limitado, restringiéndose la infección al ser humano (cuadro 47-4). Las especies se han subdividido en tres biotipos, **tracoma, LGV (linfogranuloma venéreo)** y neumonitis murina. Los biotipos (tabla 47-2) se han dividido, a su vez, en serotipos (denominados normalmente variantes serológicas o serovariantes) por sus diferencias antigénicas a nivel de las principales proteínas de la membrana externa (MOMP). Ciertas serovariantes se asocian a una enfermedad determinada. El LGV se asocia a las serovariantes Ll a L3; el tracoma endémico se asocia a las variantes A a C, la uretritis, la epididimitis, la proctitis, la conjuntivitis, la cervicitis, la endometritis, la salpingitis, la perihepatitis y el síndrome de Reiter se han ligado a las serovariantes D a K.

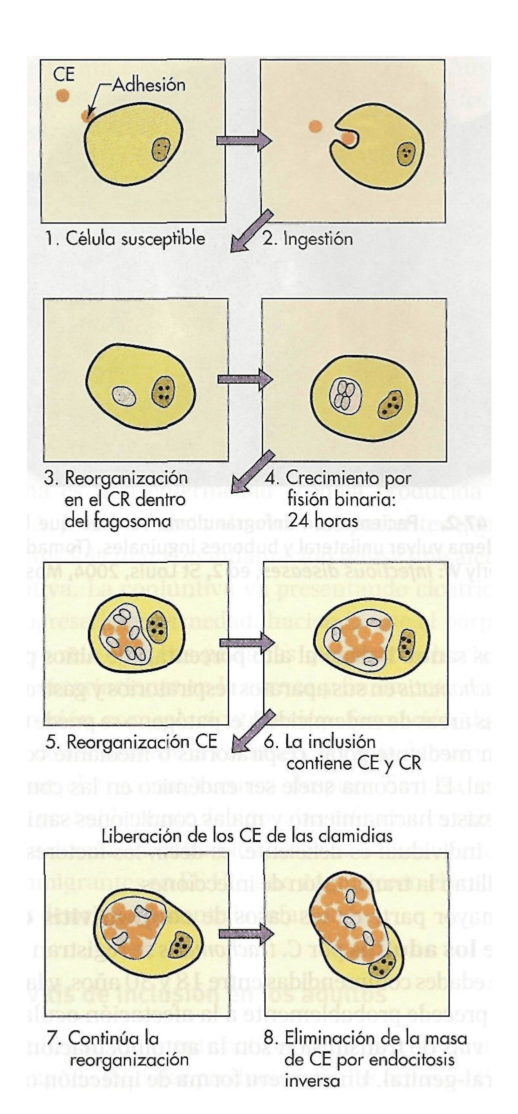


FIGURA 47-1. Ciclo vital de *Chlamydia trachomatis.* (Adaptado de Batteiger B, Jones R: *Infecí Bis Clin NorfhAm* 1:55-81,1987.)

PATOGENIA E INMUNIDAD

El abanico de células que puede infectar *C. trachomatis* es limitado. Los receptores para CE se restringen fundamentalmente a las células del epitelio cilindrico no ciliado, cuboidal y de transición que se encuentran en las membranas mucosas de la uretra, el endocérvix, el endometrio, las trompas de Falopio, el ano y el recto, aparato respiratorio y la conjuntiva. La serovariante LGV se replica en los fagocitos mononucleares presentes en el sistema linfático. Las manifestaciones clínicas de las infecciones por cíamidias son: 1) la destrucción directa de las células durante la replicación, y 2) la respuesta inflamatoria del organismo anfitrión.

Las cíamidias logran acceder al anfitrión a través de mínimas abrasiones o laceraciones. En el LGV, las lesiones se forman en los ganglios linfáticos que drenan el foco de la infección primaria (figura 47-2). La formación del granuloma es característico. Las lesiones se pueden volver necróticas, atraer a los leucocitos polimorfonucleares y desencadenar un proceso inflamatorio que se extienda a los tejidos circundantes. La posterior rotura del ganglio linfático lleva a la formación de abscesos o de fístulas. La infección con serotipos no-LGVde C. *trachomatis* estimula una respuesta inflamatoria grave con neutrófilos, linfocitos y células plamáticas. Algunas veces se inducen verdaderos folículos linfoides con centros gerrminales.

La infección no confiere una inmunidad duradera. Por el contrario, la reinfección induce de forma característica una respuesta inflamatoria importante con posterior daño tisular.

CUADRO 47-3. Resumen de las infecciones por *Chlamydia trachomatis*

Fisiología y estructura:

Bacilos gramnegativos pequeños sin capa de peptidoglucanos en su pared celular
Parásitos ¡ntracelulares estrictos en el ser humano
Dos formas distintas: cuerpos elementales infecciosos y cuerpos reticulares no infecciosos
El antfgeno de lipopolisacárido (LPS) lo comparte con otras especies de *Chlamydia* y de *Chlamydophila*
Las principales proteínas de la membrana externa son específicas de especie
Dos biovariantes se asocian a enfermedad en el ser humano: tracoma (con 15 serotipos) y linfogranuloma venéreo (LGV; 4 serotipos)
Infecta a las células epiteliales cilindricas no ciliadas, cuboidales y transicionales

Virulencia:

Replicación intracelular
Evita la fusión del fagosoma con los lisosomas celulares
Los efectos patológicos del tracoma se deben a las infecciones repetidas

Epidemiología:

Son las bacterias de transmisión sexual más frecuentes en EE.UU.
El tracoma ocular tiene una distribución universal (más frecuente en Oriente Medio, el norte de África, India), con desarrollo de ceguera en 7 a 9 millones de individuos
El LGV es prevalente en África, Asia y Sudamérica

Enfermedades:

Véase cuadro 47-4

Diagnóstico:

El cultivo es muy específico pero relativamente insensible
Las pruebas de antígeno (DFA, ELISA) son relativamente insensibles
Las pruebas de amplificación molecular son las más sensibles y específicas de las que puede disponerse normalmente

Tratamiento, prevención y control:

El LGV se trata con tetraciclinas, macrólidos o sulfisoxazol
Las infecciones oculares o genitales se tratan con acitromicina o doxiciclina
La conjuntivitis y la neumonía del recién nacido se tratan con eritromicina
Las prácticas sexuales seguras y el tratamiento precoz de las parejas sexuales ayudan al control de las infecciones

*DFA, anticuerpo fluorescente directo; ELISA, inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas.

CUADRO 47-4. Chlamydiaceae: resúmenes clínicos

Chlamydia trachomatís

Tracoma: proceso granulomatoso inflamatorio crónico de la superficie del ojo que provoca ulceración corneal, cicatrización, formación de *pannus* y ceguera

Conjuntivitis de inclusión de los adultos: proceso agudo con secreción mucopurulenta, dermatitis, infiltrados corneales y vascularización corneal en la enfermedad crónica

Conjuntivitis neonatal: proceso agudo caracterizado por una secreción mucopurulenta

Neumonía del lactante: tras un período de incubación de 2 a 3 semanas, el niño presenta rinitis seguida de bronquitis con una tos seca característica

Infecciones urogenitales: proceso agudo que afecta al aparato genitourinario y se caracteriza por una secreción mucopurulenta; las infecciones asintomáticas son frecuentes en las mujeres

Linfogranuloma venéreo: se desarrolla una úlcera indolora en el lugar de la infección que desaparece de manera espontánea, seguida de inflamación y tumefacción de los ganglios linfáticos que drenan la zona y la ulterior aparición de síntomas sistémicos

Chlamydophila pneumonías

Infecciones respiratorias: comprenden desde enfermedad asintomática o leve a una forma grave de neumonía atípica que exige la hospitalización del afectado

Ateroesclerosis: *C. pneumoniae* se ha asociado a la presencia de placas inflamatorias en los vasos sanguíneos; no se ha definido de manera definitiva su función etiológica en esta entidad

Chlamydophila psittaci

Infecciones respiratorias: pueden comprender desde la colonización asintomática hasta una forma grave de bronconeumonía con infiltración localizada de células inflamatorias, necrosis y hemorragia

Esta respuesta origina una pérdida de visión en pacientes con infecciones oculares crónicas, y la cicatrización con esterilidad y disfunción sexual en los aquejados de infecciones genitales.

EPIDEMIOLOGÍA

C. trachomatís tiene una distribución universal y produce tracoma (queratoconjuntivitis crónica), enfermedad oculogenital, neumonía y LGV. Se estima que 500 millones de sujetos están infectados con el serotipo del tracoma a nivel mundial, y que como consecuencia de ello entre 7 y 9 millones de personas sufren ceguera.

El **tracoma** es endémico en Oriente Medio, el norte de África e India. Las infecciones afectan fundamentalmente a los niños, los cuales constituyen los principales reservónos de C. *trachomatís* en las áreas endémicas. La incidencia de la infección es menor en los niños mayores y en los adolescentes; sin embargo, la incidencia de la ceguera continúa aumentando durante la edad adulta conforme progresa la enfermedad. El tracoma se transmite de un ojo a otro a través de gotitas, las manos, la ropa infectada y las moscas que van a los ojos, las cuales transmiten secreciones oculares de los ojos de los niños infectados a los de

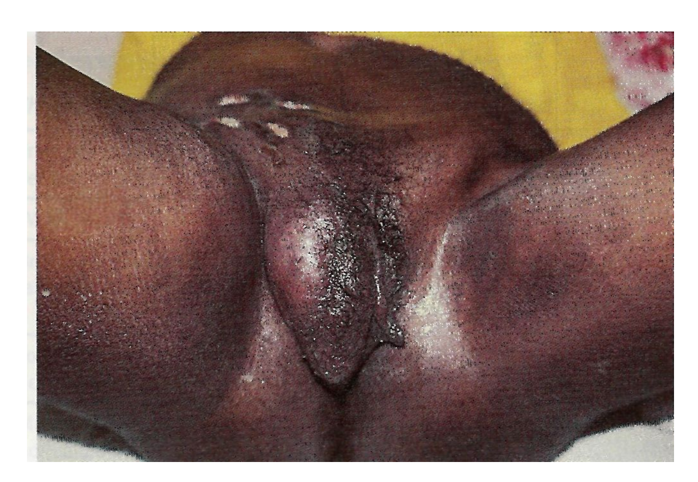


FIGURA 47-2. Paciente con linfogranuloma venéreo que ha causado un linfedema vulvar unilateral y bubones inguinales. (Tomado de Cohén J, PowderlyW: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.)

los niños sanos. Debido al alto porcentaje de niños portadores de C. *trachomatís* en sus aparatos respiratorios y gastrointestinales en las áreas de endemicidad, el patógeno se puede transmitir también mediante gotas respiratorias o mediante contaminación fecal. El tracoma suele ser endémico en las comunidades donde existe hacinamiento y malas condiciones sanitarias y la higiene individual es deficiente, es decir, los factores de riesgo que facilitan la transmisión de infecciones.

La mayor parte de los casos de **conjuntivitis de inclusión de los adultos** por *C. trachomatís* se registran en individuos de edades comprendidas entre 18 y 30 años, y la infección genital precede probablemente a la afectación ocular. Se cree que las vías de transmisión son la autoinoculación y el contacto oral-genital. Una tercera forma de infección ocular por C. *trachomatís* es la **conjuntivitis de inclusión del recién nacido,** una infección que se adquiere durante el paso del niño a través del canal del parto. La conjuntivitis por *C. trachomatís* afecta aproximadamente al 25% de los recién nacidos cuyas madres padecen infecciones genitales activas.

La infección pulmonar por C. *trachomatís* tiene lugar también en los recién nacidos. Una proporción del 10% al 20% de los niños que son expuestos a este patógeno durante el nacimiento desarrolla una **neumonía intersticial** difusa.

Se cree que *C. trachomatís* origina la **enfermedad bacteriana de transmisión sexual** más frecuente en EE.UU. En el año 2003, en este país se comunicaron 877.478 infecciones. Sin embargo, se cree que esta cifra es más baja que la real debido a que la mayor parte de los sujetos infectados no recaba tratamiento farmacológico o recibe un tratamiento en ausencia de un diagnóstico específico. Se estima que 2,8 millones de estadounidenses se infectan cada año, y el número de nuevas infecciones podría alcanzar los 50 millones de casos en todo el planeta. Los serotipos D a K originan casi todas las infecciones del aparato genital.

El LGV es una enfermedad crónica de transmisión sexual producida por los serotipos L1, L2, L2a y L3 de *C. trachomatís.*

Ocurre de forma esporádica en Norteamérica, Australia y Europa, pero tiene una elevada prevalencia en África, Asia y Sudamérica. En EE.UU. se comunicaron entre 200 y 500 casos anuales a lo largo de la pasada década, y los hombres homosexuales son los principales reservorios de la enfermedad. El LGV agudo se observa más a menudo en los hombres, principalmente debido a que la infección sintomática es menos frecuente en las mujeres.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Tracoma

El tracoma es una enfermedad crónica producida por los serotipos A, B, Ba y C. Inicialmente, los pacientes tienen una conjuntivitis folicular con inflamación difusa que afecta toda la conjuntiva. La conjuntiva va presentando cicatrices conforme progresa la enfermedad, haciendo que el párpado del paciente se retraiga. Las pestañas que crecen hacia dentro producen excoriaciones en la córnea y finalmente ocasionan una ulceración corneal, cicatrización, formación de *pannus* (invasión de los vasos de la córnea) y pérdida de visión. Es frecuente que el tracoma recurra después de una supuesta curación, probablemente debido a las infecciones subclínicas que se han documentado en los niños de las zonas endémicas y en los inmigrantes en EE.UU. que adquirieron el tracoma en sus países de origen durante la infancia.

Conjuntivitis de inclusión en los adultos

En los adultos sexualmente activos se ha observado una conjuntivitis aguda folicular producida por las cepas de C. *trachomatis* que se asocian a las infecciones genitales (A, B, Ba, D y K). La infección se caracteriza por la presencia de secreciones mucopurulentas, queratitis, infiltrados corneales y, en algunos casos, un cierto grado de vascularización corneal. Se han observado cicatrices en los pacientes con infección crónica.

Conjuntivitis neonatal

Las infecciones oculares se producen también en los niños expuestos a *C. trachomatís* durante el parto. Después de una incubación de 5 a 12 días, los párpados del niño se hinchan, con hiperemia y abundantes secreciones purulentas. Las infecciones no tratadas pueden durar hasta 12 meses, durante los cuales se produce cicatrización y vascularización corneal. Los niños que no se tratan o reciben únicamente un tratamiento tópico tienen riesgo de presentar una neumonía por C. *tmchomatis.*

El período de incubación de la neumonía del lactante es variable, pero suele comenzar entre 2 y 3 semanas después del nacimiento. Inicialmente se observa rinitis, apareciendo después una tos típica entrecortada. El niño permanece afebril durante la enfermedad clínica, la cual se prolonga varias semanas. Los signos radiológicos de la infección pueden durar varios meses.

Linfogranuloma venéreo ocular

Los serotipos del LGV de C. *trachomatís* se han visto implicados en la conjuntivitis oculoglandular de Parinaud, una inflamación de la conjuntiva que se asocia a linfadenopatías preauriculares, submandibulares y cervicales.

Infecciones urogenitales

La mayoría de las infecciones del aparato genital en las mujeres son asintomáticas (hasta el 80%), pero se pueden volver sintomáticas; entre sus manifestaciones clínicas se encuentran la bartolinitis, la cervicitis, la endometritis, la perihepatitis, la salpingitis y la uretritis. La infección por clamidias puede pasarse por alto en los pacientes asintomáticos. En los pacientes con infecciones sintomáticas se ven secreciones mucopurulentas (figura 47-3) y una ectopia hipertrófica, y sus muestras suelen contener un número más elevado de microorganismos en los cultivos que las muestras de las pacientes con infecciones asintomáticas. La uretritis por C. *trachomatís* puede tener lugar con o sin infección cervical acompañante.

Como se comentó anteriormente, la mayor parte de las infecciones por C. *trachomatís* en los hombres son sintomáticas; sin embargo, hasta el 25% de las infecciones por clamidias en los hombres pueden permanecer asintomáticas (figura 47-4). Aproximadamente entre el 35% y el 50% de los casos de uretritis no gonocócicas están producidas por C. *trachomatís;* no son infrecuentes las infecciones mixtas por C. *trachomatís* y *Neisseria gonorrhoeae.* Los síntomas de la infección por clamidias aparecen después del tratamiento satisfactorio de la gonorrea, ya que el período de incubación es

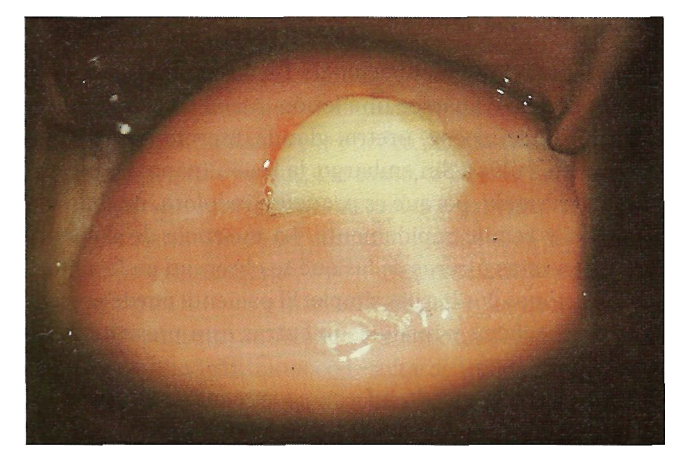


FIGURA 47-3. Cervicitis mucopurulenta producida por *Chlamydia trachomatís.* (Tomado de Cohén J, Powderly W: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby. Fotografía de). Paavonen.)

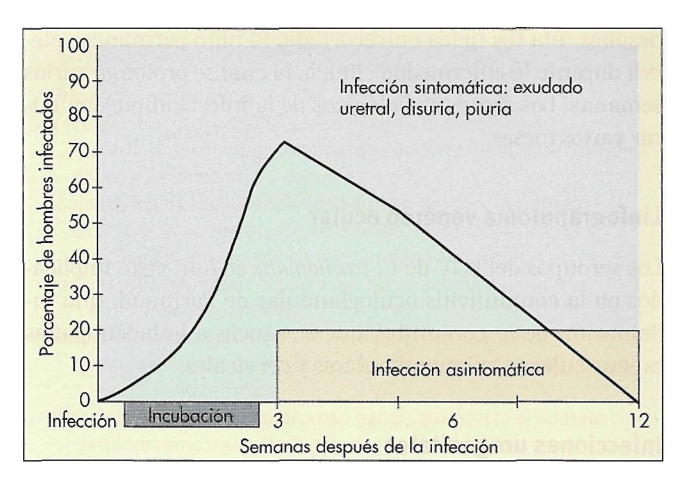


FIGURA 47-4. Evolución de la uretritis por clamidias no tratada en los hombres.

más largo y el uso de antibióticos betalactámicos para tratar la gonorrea es ineficaz frente a C. *trachomatis.* Aunque el exudado es menos purulento en los pacientes con infecciones uretrales por clamidias, estas infecciones no se pueden distinguir de una manera fiable de la gonorrea, por lo que se deben llevar a cabo pruebas para ambos microorganismos.

Se cree que el **síndrome de Reiter** (uretritis, conjuntivitis, poliartritis y lesiones mucocutáneas) se inicia con la infección genital por C. *trachomatis.* Aunque no se han aislado clamidias del líquido sinovial de estos pacientes, se han observado CE en el líquido sinovial o en las muestras de tejido de los hombres con artritis reactiva adquirida por transmisión sexual. Esta enfermedad suele ocurrir en varones blancos jóvenes. Alrededor del 50% al 65% de los pacientes con síndrome de Reiter tienen una infección genital por clamidias al inicio de la artritis, y los estudios serológicos ponen de manifiesto que más del 80% de los hombres con síndrome de Reiter muestran indicios de una infección previa o concomitante por *C. trachomatis.*

Linfogranuloma venéreo

Tras un período de incubación de 1 a 4 semanas, en los pacientes con LGV aparece una lesión inicial en el lugar de la infección (p. ej., pene, uretra, glande, escroto, pared vaginal, cuello, vulva). Sin embargo, la lesión (pápula o úlcera) pasa inadvertida, porque es pequeña, indolora, no llama la atención y remite rápidamente. La ausencia de dolor diferencia a estas úlceras de las que se observan en la sífilis o las infecciones por herpes simple. El paciente puede presentar fiebre, cefalea y mialgias mientras está presente la lesión.

La segunda fase de la infección viene marcada por la inflamación y la tumefacción de los ganglios linfáticos que drenan el lugar de la infección inicial. Los ganglios inguinales suelen estar afectados, y se tornan **bubones** fluctuantes dolorosos que van aumentando de tamaño hasta romperse y formar fístulas de drenaje. Las manifestaciones sistémicas son fiebre, escalofríos, anorexia, cefalea, meningismo, mialgias y artralgias.

La proctitis es frecuente en las mujeres con LGV como consecuencia de la extensión linfática desde el cuello o desde la vagina. La proctitis se produce en los hombres después del coito anal o como resultado de la diseminación linfática desde la uretra. El LGV que no se trata se puede resolver en esta fase o puede progresar a una fase crónica ulcerativa en la que se forman úlceras genitales, fístulas, estenosis o elefantiasis genital.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La infección por C. *trachomatis* se puede diagnosticar: 1) por los hallazgos citológicos, serológicos o de cultivo; 2) mediante la detección directa del antígeno en las muestras clínicas, y 3) por el uso de sondas moleculares. La sensibilidad de cada método depende de la población de pacientes examinada, el lugar del que se obtiene la muestra, y la naturaleza de la enfermedad. Por ejemplo, las infecciones sintomáticas son generalmente más fáciles de diagnosticar que las asintomáticas, porque hay más clamidias presentes en las muestras de los pacientes con síntomas. También es importante la calidad de la muestra. Debido a que las clamidias son bacterias intracelulares obligatorias, las muestras se deben obtener del lugar afectado (p. ej., uretra, cuello, recto, bucofaringe, conjuntiva). No es adecuada una muestra de pus o de exudado uretral. Las clamidias infectan las células cilindricas o escamocilíndricas; por tanto, se deben recoger muestras endocervicales, pero no vaginales. Se ha calculado que alrededor del 30% de las muestras que se remiten para su estudio en los pacientes con sospecha de infección por *Chlamydia* no son las apropiadas.

Citología

El examen de muestras celulares teñidas con Giemsa para determinar la presencia de inclusiones fue el primer método que se usó para el diagnóstico de la infección por C. *trachomatis.* Sin embargo, este método no es sensible ni recomendable. Asimismo, se ha observado que la tinción de Papanicolaou de material cervical es un método insensible e inespecífico.

Cultivo

El aislamiento de C. *trachomatis* en el cultivo celular continúa siendo el método más específico para diagnosticar las infecciones por C. *trachomatis* (figura 47-5). Las bacterias infectan i/i *vivo* a un número restringido de líneas celulares (p. ej., HeLa, McCoy, HEp-2 y otras), al igual que ocurre con el reducido abanico de células que logran infectar en condiciones *in vivo.* La sensibilidad del cultivo se ve afectada por la utiliza-

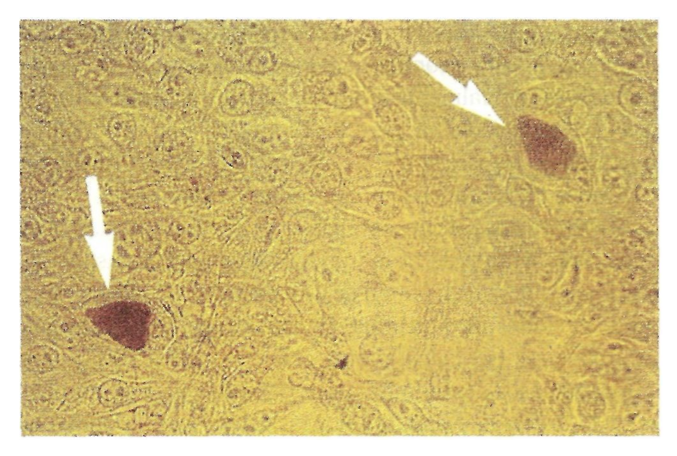


FIGURA 47-5. *Chlamydia trachomatis* se desarrolla en cultivos celulares y se detecta a través de la tinción de los cuerpos de inclusión *(flechas)* mediante yodo o anticuerpos específicos marcados con fluoresceína

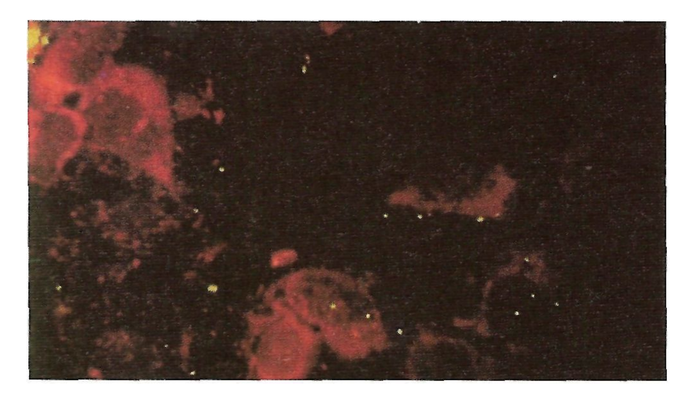


FIGURA 47-6. Cuerpos elementales teñidos con fluorescencia en una muestra clínica. (Tomado de HartT, Shears P: *Color atlas of medical microbiology,* tondon, 2000, Mosby-Wolfe.)

ción de muestras inadecuadas y la pérdida de viabilidad de las clamidias durante el transporte de la muestra. Se ha calculado que la sensibilidad de los hallazgos de una sola muestra endocervical pueden ser sólo del 70% al 85%.

Detección antigénica

Se han utilizado dos enfoques generales para la detección de los antígenos de clamidia en las muestras clínicas, la tinción de inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína (figura 47-6) e inmunoanálisis de absorción ligada a enzimas. En ambas pruebas se emplean anticuerpos que se han preparado frente a las MOMP clamidiales o frente al LPS de la pared celular. Debido a que los determinantes antigénicos de los LPS pueden ser comunes a otras especies bacterianas, fundamentalmente las que se encuentran en las muestras fecales, las pruebas de anticuerpos que se dirigen contra los LPS se consideran menos específicas. Se ha determinado que la sensibilidad de cada método varía en gran medida, pero aun así ninguna de las dos se considera tan sensible como el cultivo, especialmente cuando se usan muestras uretrales de hombres o muestras de pacientes asintomáticos. Estas últimas suponen un problema, ya que pueden contener relativamente pocas clamidias.

Sondas de ácidos nucleicos

Se dispone en la actualidad de diferentes pruebas con sondas de ácidos nucleicos. Las pruebas determinan la presencia de secuencias específicas de especie de ARN ribosomal 16S. La ventaja de estas pruebas radica en la eliminación de la necesidad de amplificar los ácidos nucleicos, por lo que las pruebas son rápidas y relativamente baratas. Sin embargo, estas pruebas son relativamente insensibles para la detección de pequeños números de clamidias. Por este motivo se han desarrollado diversas pruebas de diagnóstico molecular que amplifican en primer lugar la secuencia de información genética específica y posteriormente la detectan por medio de sondas específicas de la especie.

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) comercializados en la actualidad son: 1) la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); 2) la reacción en cadena de la ligasa; 3) la amplificación mediada por transcripción, y 4) la amplificación del desplazamiento de la cadena. Estas técnicas de amplificación son muy sensibles (generalmente entre el 90% y el 98% de sensibilidad) y son muy específicas cuando se controlan correctamente. Se puede utilizar la primera orina de la mañana de un paciente con uretritis. Es preciso tratar de controlar la presencia de inhibidores (p. ej., orina) para la reacción de amplificación, así como evitar la contaminación cruzada de las muestras. A pesar de estas precauciones, las TAAN constituyen en la actualidad las pruebas de elección para el diagnóstico de laboratorio de la infección genital por C. *trachomatis.*

Serologia

La serología tiene un valor limitado en el diagnóstico de las infecciones urogenitales por *C. trachomatis* en adultos, dado que los títulos de anticuerpos pueden persistir durante períodos de tiempo prolongados. Por tanto, la prueba es incapaz de diferenciar entre infecciones actuales y prevuas. Puede ser útil la demostración de un aumento significativo del título de anticuerpos; sin embargo, este incremento puede no ser evidente durante un mes o más, en especial en los pacientes que reciben tratamiento antibiótico. La determinación de los anticuerpos de tipo IgM tampoco resulta de utilidad, ya que los adolescentes y los adultos no suelen producir estos anticuerpos. Una excepción es la detección de anticuerpos IgM en los niños con neumonitis por clamidias.

Por otra parte, las pruebas de anticuerpos pueden ser útiles para el diagnóstico del LGV. Los pacientes infectados presen-

tan una importante respuesta humoral que puede ser detectada mediante pruebas de inmunofijación del complemento, microinrnunofluorescencia (MIF), o inmunoanálisis enzimático (EIA). La prueba de FC se dirige contra el antígeno LPS específico de género. Por tanto, un resultado positivo (p. ej., un aumento de cuatro veces en el título o un único título al:256) es muy sugestivo de LGV. La confirmación se efectúa mediante la prueba de MIF, la cual se centra en los antígenos específicos de especie y de serotipo (las MOMP clamidiales). Al igual que la prueba de FC, los ensayos enzimáticos (EIA) son específicos de género. La ventaja de estas pruebas es que son menos engorrosas desde el punto de vista técnico. Sin embargo, los resultados se deben confirmar por medio de técnicas de MIF.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Se recomienda que los pacientes con LGV se traten con una tetraciclina (p. ej., doxiciclina) durante 21 días. En los niños menores de 9 años, en las embarazadas y en los pacientes que no son capaces de tolerar las tetraciclinas, se recomienda el uso de un macrólido (p. ej., eritromicina, acitromicina). Las lesiones oculares y genitales en los adultos se deben tratar con una dosis de acitromicina o doxiciclina durante 7 días. La conjuntivitis y la neumonía del recién nacido se deben tratar con eritromicina durante 10 a 14 días. No se ha determinado la eficacia de las tetraciclinas, los macrólidos y las fluroquinolonas, ya que se ha descrito la aparición de resistencia a todos estos antimicrobianos.

Es difícil prevenir las infecciones por C. *trachomatis* debido a que la población con enfermedad endémica tiene generalmente un acceso limitado a la asistencia médica. La ceguera que se asocia a las fases avanzadas del tracoma únicamente se puede evitar mediante el tratamiento precoz de la enfermedad inicial y la prevención de la reexposición. Aunque el tratamiento puede tener éxito en los individuos que residen en las zonas donde la enfermedad es endémica, resulta difícil erradicar la enfermedad en la población y evitar las reinfecciones si no se mejoran las condiciones sanitarias. Las conjuntivitis y las infecciones genitales por *Chlamydia* se previenen con prácticas sexuales seguras y con el tratamiento precoz de los pacientes sintomáticos y de sus parejas sexuales.

Cmamydophila pneumomae

C. pneumomae se aisló por primera vez en la conjuntiva de un niño en Taiwán. Se consideró inicialmente como una cepa causante de psitacosis, ya que la morfología de las inclusiones que formaban en el cultivo celular era parecida. Sin embargo, posteriormente se observó que la cepa de Taiwán (TW-183) tenía relación serológica con un aislamiento faríngeo conocido como AR-39, pero no estaba relacionado con las cepas de la psitacosis. El nuevo microorganismo se llamó inicialmente TWAR, a continuación se clasificó como *Chlamydia pneumoniae,* y finalmente se situó en el nuevo género *Chlamydophila.* Tan sólo se ha identificado un serotipo (TWAR). La infección se transmite a través de las secreciones respiratorias; no se ha identificado ningún reservorio animal.

C. pneumoniae es un patógeno del ser humano. Es una causa importante de bronquitis, neumonía y sinusitis, infecciones que se transmiten de una persona a otra mediante las secreciones respiratorias. Se considera que la infección es frecuente (se calcula que ocurren entre 200.000 y 300.000 casos de neumonía por C. *pneumoniae* anualmente), y lo es aún más en adultos. Más del 50% de las personas tienen indicios serológicos de una infección previa. La mayor parte de las infecciones por *C. pneumomae* son asintomáticas o leves, produciendo tos persistente y malestar; la mayoría de los pacientes no necesita hospitalización. Las infecciones respiratorias más graves afectan generalmente a un único lóbulo pulmonar. Estas infecciones no se pueden distinguir de otras neumonías atípicas, como las producidas por *Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila* y los virus respiratorios.

El papel de *C. pneumoniae* en la patogenia de la ateroesclerosis no está todavía definido. Se sabe que C. *pneumomae* puede infectar y crecer en las células del músculo liso, las células endoteliales de las arterias coronarias y los macrófagos. También se ha detectado su presencia en muestras de biopsias de lesiones ateroescleróticas, por medio de cultivos, amplificación por PCR, tinciones inmunohistoquímicas, microscopía electrónica e hibridación *in situ.* Por tanto, la asociación de C. *pneumoniae* a la ateroesclerosis está clara. Lo que no está bien delimitado es el papel del microorganismo en el desarrollo de la ateroesclerosis. Se cree que la enfermedad se desarrolla como consecuencia de la respuesta inflamatoria frente a la infección crónica, aunque aún no se ha demostrado.

El diagnóstico de las infecciones por *C. pneumoniae* es complejo. Los microorganismos no crecen en las líneas celulares que se usan para el aislamiento de C. *trachomatis, y* aunque lo hacen en la línea HEp-2, dicha línea no se usa en la mayor parte de los laboratorios clínicos. La detección de C. *pneumoniae* mediante TAAN ha obtenido resultados satisfactorios, y es posible que constituyan los métodos diagnósticos más sensibles disponibles actualmente. Sin embargo, las TAAN no se emplean en la mayoría de los laboratorios en este momento. Las pruebas de FC o de MIF se pueden usar para elaborar el diagnóstico serológico. Puesto que la prueba de FC reacciona con *Chlamydia* y con *Chlamydophila,* no es específica para la infección por C. *pneumoniae.* La prueba de MIF usa CE de C. *pneumoniae* como antígeno, por lo que es específica.

Como tratamiento de estas infecciones se han utilizado macrólidos (eritromicina, acitromicina, claritromicina), tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina) o levofloxacino durante

10 a 14 días. El control de la exposición a *C. pneumoniae* probablemente es difícil porque la bacteria es ubicua.

Chlamydophila psittaci

C. psittaci es la causa de la psitacosis (fiebre del loro), que se puede transmitir al ser humano. La enfermedad se observó por primera vez en los loros, de ahí el nombre de **psitacosis** *(psittakos* es la palabra griega para loro). No obstante, el reservorio natural de C. *psittaci* es casi cualquier especie de ave, y la enfermedad se ha denominado más correctamente como **ornitosis** (que deriva de la palabra griega *ornithos,* ave). Otros animales como las ovejas, vacas y cabras, así como el ser humano, se pueden infectar. El microorganismo está presente en la sangre, los tejidos, las heces y las plumas de los animales infectados, que pueden parecer enfermos o sanos.

La infección penetra a través del aparato respiratorio, desde donde las bacterias se diseminan a las células reticuloendoteliales del hígado y del bazo. Los microorganismos se multiplican en estas localizaciones, produciendo una necrosis focal. Los pulmones y otros órganos se ven afectados como consecuencia de la diseminación hematógena, que produce fundamentalmente una respuesta inflamatoria linfocitaria en los alvéolos y en los espacios intersticiales. En estas localizaciones aparece edema, engrosamiento de la pared alveolar, infiltración de macrófagos, necrosis y algunas veces hemorragia. En los bronquiolos se forman tapones de mucosidad, que producen cianosis y anoxia.

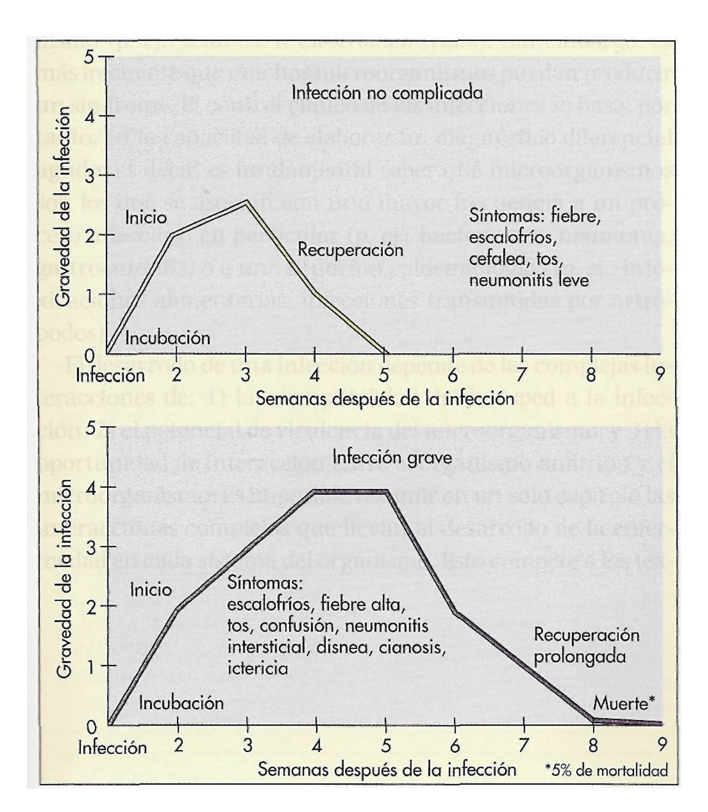


FIGURA 47-7. Evolución de las infecciones por *Chlamydophila psittaci.*

En EE.UU. se comunican menos de 50 casos anuales de la enfermedad, siendo la mayor parte de las infecciones en adultos. Sin embargo, este número representa una estimación más baja que la verdadera prevalencia de la enfermedad, porque: 1) las infecciones humanas pueden ser asintomáticas o leves; 2) puede que no se sospeche la exposición a un animal infectado; 3) puede que no se recoja suero en el período de convalecencia para poder confirmar el diagnóstico, y 4) el tratamiento antibiótico puede enmascarar la respuesta humoral. Además, debido a las reacciones cruzadas con *C. pneumoniae,* la estimación específica de la prevalencia de la enfermedad puede no ser fiable hasta que no se desarrolle una prueba diagnóstica definitiva.

La bacteria se suele transmitir al ser humano a través de la inhalación de los excrementos secos de las aves, de la orina o de las secreciones respiratorias. La mayor parte de las infecciones son el resultado de la exposición a las aves del tipo del loro (p. ej., loros, periquitos, guacamayos, cacatúas). La transmisión de una persona a otra es infrecuente. Los veterinarios, los cuidadores del zoológico, los trabajadores de las tiendas de mascotas y los empleados de las plantas de procesamiento de las aves de corral presentan un riesgo mayor de padecer esta infección.

La enfermedad se produce tras un periodo de incubación de 5 a 14 días, y se suele manifestar con cefalea, fiebre alta, escalofríos, malestar general y mialgias (figura 47-7). Los signos pulmonares son tos no productiva, crepitantes y consolidación. Es frecuente la afectación del sistema nervioso central, que consiste generalmente en cefalea, aunque puede ocurrir encefalitis, convulsiones, coma e incluso la muerte en los casos graves que no se tratan. Los pacientes presentan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. Otros síntomas sistémicos son carditis, hepatomegalia, esplenomegalia y queratoconjuntivitis folicular.

La psitacosis se suele diagnosticar por los hallazgos serológicos. Un aumento de cuatro veces en el título en la prueba de FC realizada en dos sueros (de la fase aguda y de la fase de convalecencia) es sugestivo de infección por *C. psittaci,* pero se debe llevar a cabo la prueba específica del MIF para confirmar el diagnóstico. *Chlamydophila psittaci* se puede aislar del cultivo celular (p. ej., con células L) después de 5 a 10 días de incubación, aunque este procedimiento rara vez se efectúa en los laboratorios clínicos.

Las infecciones se pueden tratar con éxito con tetraciclinas o macrólidos. La transmisión de una persona a otra rara vez tiene lugar, por lo que no es necesario el aislamiento del paciente ni el tratamiento profiláctico de los contactos. La psitacosis solamente se puede prevenir mediante el control de las infecciones en las aves domésticas e importados. Este control se puede lograr tratando las aves con clortetraciclina durante 45 días. No se dispone en la actualidad de vacuna para esta enfermedad.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 22 años acudió al servicio de urgencias con antecedentes de dolor uretral y secreción purulenta después de haber tenido relaciones sexuales con una prostituta. La tinción de Gram del exudado reveló la presencia de numerosos diplococos gramnegativos que remedaban Neisseria gonorrhoeae. *El paciente fue tratado con penicilina y remitido a su domicilio. Dos días más tarde, el paciente regresó al servicio de urgencias porta persistencia de las secreciones uretrales de aspecto acuoso. En la tinción de Gram se observaron leucocitos, pero no microorganismos. El cultivo del exudado fue negativo para* Neisseria gonorrhoeae, *pero positivo para* C. trachomatis.

1. ¿Por qué carece de eficacia la penicilina frente a *Chlamydia!* ¿Qué antibiótico se puede usar para tratar a este paciente?
2. Describa el ciclo de crecimiento de *Chlamydia.* ¿Qué rasgos estructurales hacen que CE y CR estén bien adaptados a su medio ambiente?
3. Describa las diferencias entre las tres especies de la familia de Chlamydiaceae que producen enfermedad en el ser humano.
4. *C. trachomatis, C. pneumoniae* y *C. psittaci* producen infecciones del aparato respiratorio. Describa los grupos de pacientes que se infectan con una frecuencia menor y la epidemiología de estas infecciones.

Bibliografía

Black C: Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis*infections, *ClinMicrobiolRev* 10:160-184, 1997.

BomanJ, Gaydos C, QuinnT: Minireview: Molecular diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection, *J Clin Microbiol* 37:3791-3799,1999.

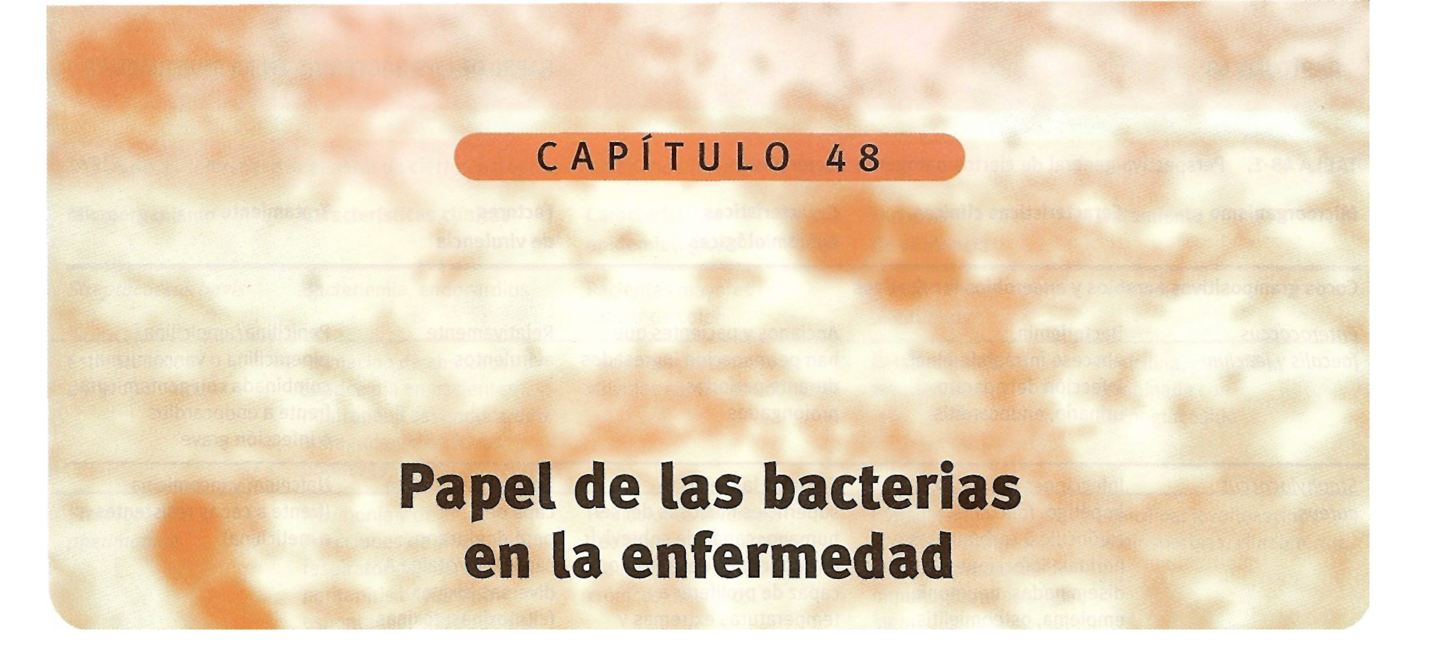
Boman J, Hammerschlag MR: *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: Critical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment studies, *Clin Microbiol Rev* 15:1-20, 2002.

Centers for Disease Control and Prevention: Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections—2002, *MMWR* 51(RR-15):l-38, 2002.

Everett K, Bush R, Andersen A: Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and flve new species, and standards for the identiflcation of organisms, *Int f System Bacteriol* 49:415-440, 1999.

Morre S et al: Urogenital *Chlamydia trachomatis* serovars in men and women with a symptomatic or asymptomatic infection: An association with clinical manifestations? / *Clin Microbiol* 38:2292-2296,2000.

Ngeh J, Anand V, Gupta S: *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosís—what we know and what we don't know, *Clin Microbiol Infecí* 8:2-13, 2002.



CAPÍTULO 48

Papel de las bacterias en la enfermedad

Este capítulo resume la información contenida en los capítulos 22 a 47. Los capítulos anteriores se han centrado en microorganismos determinados y en las enfermedades por ellos causadas. Creemos que se trata de un elemento importante para comprender el mecanismo de producción de enfermedad por los microorganismos. No obstante, cuando un paciente contrae una infección, el médico aborda el diagnóstico a través de la evaluación de las manifestaciones clínicas y elabora un listado de los microorganismos que podrían estar implicados en la infección. La etiología de algunas enfermedades se puede atribuir a un solo microorganismo (p. ej., tétanos, a *Clostridium tetani).* Sin embargo, es más frecuente que muchos microorganismos puedan producir un síndrome. El control clínico de las infecciones se basa, por tanto, en la capacidad de elaborar un diagnóstico diferencial agudo; es decir, es fundamental saber qué microorganismos son los que se asocian con una mayor frecuencia a un proceso infeccioso en particular (p. ej., bacteriemia, neumonía, gastroenteritis) o a una situación epidemiológica (p. ej., intoxicaciones alimentarias, infecciones transmitidas por artrópodos).

El desarrollo de una infección depende de las complejas interacciones de: 1) la susceptibilidad del huésped a la infección; 2) el potencial de virulencia del microorganismo, y 3) la oportunidad de interacción entre el organismo anfitrión y el microorganismo. Es imposible resumir en un solo capítulo las interacciones complejas que llevan al desarrollo de la enfermedad en cada sistema del organismo. Esto compete a los textos de enfermedades infecciosas. Este capítulo pretende más bien llevar a cabo una revisión general de las bacterias que se asocian de manera frecuente a infecciones en localizaciones específicas del cuerpo y a manifestaciones clínicas específicas (tablas 48-1 a 48-5). Debido a que influyen muchos factores en la frecuencia relativa con la que un microorganismo determinado origina enfermedad (p. ej., edad, enfermedad de base, factores epidemiológicos, inmunidad del anfitrión), no se han pretendido definir todos los factores que se asocian a la enfermedad producida por microorganismos específicos. Esta información se encuentra en parte en los capítulos precedentes, así como en los textos completos de enfermedades infecciosas que se citan en este capítulo y en los precedentes. Además, el papel de los hongos, virus y parásitos no se considera aquí, sino en otros capítulos posteriores de esta obra.

Bibliografía

Braunwald E et al, editors *Harrison's principies of interna! medicine,* ed 15, New York, 2001, McGraw-Hill.

Cohén J, Powderly WG: *Infectious Diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Principies and practice of infectious diseases,* ed 6, New York, 2005, Churchill Livingstone.

Murray P SheaY: *Pocket guide to clinical microbiology,* ed 3, Washington, 2004, American Society for Microbiology.

Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

TABLA 48-1. Perspectiva general de ciertos patógenos bacterianos

Microorganismo	Características clínicas	Características epidemiológicas	Factores de virulencia	Tratamiento
Cocos grampositivos aerobios y anaerobios facultativos				
Enterococcus faecalis y *faecium*	Bacteriemia, absceso intraabdominal, infección del aparato urinario, endocarditis	Ancianos y pacientes que han permanecido ingresados durante períodos prolongados	Relativamente avirulentos	Penicilina/ampicilina/piperacilina o vancomicina; combinada con gentamicina frente a endocarditis o infección grave
Staphylococcus aureus	Infecciones cutáneas: impétigo, foliculitis, forúnculos, carbúnculos, heridas; infecciones diseminadas: neumonía, empiema, osteomielitis, artritis séptica; infecciones mediadas por toxinas: síndrome del *shock* tóxico, síndrome de la piel escaldada, intoxicación alimentaria	Coloniza la piel y las superficies mucosas del ser humano; capaz de sobrevivir en superficies del entorno; capaz de proliferar a temperaturas extremas y elevadas concentraciones de sal	Poseen una gruesa capa de peptidoglucano, cápsula, proteína A, diversas toxinas (citotoxinas, toxinas exfoliativas, enterotoxinas, toxina del síndrome del *shock* tóxico, leucocidina de Panton Valentine [PVD y enzimas hidrolíticas	Nafcilina; vancomicina (frente a cepas resistentes a meticilina)
Staphylococcus, coagulasa-negativo	Patógeno oportunista que origina infecciones en cuerpos exógenos (p. ej., catéteres, derivaciones, prótesis articulares y válvulas cardíacas); infecciones del aparato urinario (p. ej., *S, saprophyticus)*	Coloniza la piel y las superficies mucosas del ser humano; capaz de sobrevivir en superficies del entorno; capaz de proliferar a temperaturas extremas	Cuentan con una gruesa capa de peptidoglucano y pierden una biopelícula de polisacárido; *S. saprophyticus* genera elevadas concentraciones de ureasa	Nafcilina; vancomicina (frente a cepas resistentes a meticilina)
Streptococcus pyogenes (grupo A)	Infecciones supurativas: faringitis, escarlatina, sinusitis, infecciones cutáneas y de partes blandas (impétigo, erisipelas, celulitis, fascitis necrosante), síndrome semejante al síndrome del *shock* tóxico; infecciones no supurativas: fiebre reumática; glomerulonefritis	Poblaciones diversas	Cápsula, proteína M, proteína tipo M, proteína F, exotoxinas pirógenas, estreptolisinasS y 0, estreptocinasa, desoxirribonucleasa (DNasa); peptidasa C5a	Penicilina, macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, vancomicina; desbridamiento quirúrgico en el paciente con fascitis necrosante
Streptococcus agatactiae (grupo B)	Enfermedades neonatales (de inicio temprano, de inicio tardío; bacteriemia, neumonía, meningitis); infecciones del aparato urinario, bacteriemia, neumonía	Neonatos; mujeres embarazadas; pacientes aquejados de diabetes, cancero alcohólicos	Semejante a estreptococos del grupo A, pero carente de cápsula	Penicilina, macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, vancomicina, penicilina y aminoglucósidosen infecciones de gravedad
Otros estreptococos |3-hemolít¡cos	Faringitis, otitis, sinusitis, infecciones cutáneas y de partes blandas, impétigo, erisipelas, celulitis, fascitis necrosante	Poblaciones diversas	Semejante a estreptococos del grupo A	Penicilina (fármaco de elección), macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, vancomicina; desbridamiento quirúrgico en el paciente con fascitis necrosante

(Continúa)

TABLA 48-1. Perspectiva general de ciertos patógenos bacterianos *(cont.)*

Microorganismo	Características clínicas	Características epidemiológicas	Factores de virulencia	Tratamiento
Streptococcus bovis	Bacteriemia, endocarditis	Pacientes mayores con cáncer de colon	Relativamente avirulentos	Penicilina
Estreptococos del grupo viridans	Formación de abscesos: septicemia en pacientes neutropénicos; endocarditis subaguda; infecciones odontógenas; caries dental	Pacientes portadores de válvulas cardíacas anómalas	Relativamente avirulentos	Penicilina; penicilina combinada con aminoglucósido
Streptococcus pneumoniae	Neumonía y otras infecciones de vías respiratorias; meningitis; peritonitis bacteriana espontánea, endocarditis, artritis séptica; bacteriemia	Poblaciones diversas: neonatos, niños, adultos afectados por trastornos crónicos, ancianos	Cápsula de polisacárido; ácido teicoico; proteasas de inmunoglobulinas (lg)A; neumolisina 0	Penicilina; levofloxacino, cefalosporinas, clindamicina
Bacilos grampositivos aerobios o anaerobios facultativos				
Bacillus anthracis	Carbunco cutáneo, carbunco por inhalación, carbunco digestivo	Personas que trabajan con animales; accidentes microbiológicos; terrorismo biológico; consumo de carne contaminada	Cápsula; toxina de edema; toxina letal; formación de esporas	Fluoroquinolonas (ciprofloxacino); penicilina, doxicilina, eritromicina o cloranfenicolcomo tratamiento alternativo
Bacillus cereus	Gastroenteritis, infecciones oculares, bacteriemia	Alimentos contaminados; lesión ocular traumática con introducción de material procedente del suelo; uso de fármacos inyectados	Toxinas termoestable y termolábil; toxina necrótica	Fluoroquinolonas, vancomicina
Corynebacterium diphteriae	Difteria: respiratoria, cutánea	Diseminación a través de gotículas respiratorias a sujetos no inmunizados	Toxina de la difteria	Exotoxina neutralizante; penicilina o eritromicina para destruir el microorganismo e interrumpir la producción de toxinas; vacunación con el toxoide de la difteria
Corynebacterium jeikeium	Septicemia, endocarditis; infecciones de heridas; infecciones de cuerpos exógenos	Los pacientes inmunodeprimidos presentan un riesgo mayor de contraer la infección	Desconocidos	Vancomicina
Corynebacterium urealyticum	urinario, como pielonefritis con formación de cálculos; septicemia; endocarditis; infecciones de heridas	r -j figuran la inmunosupresión, trastornos genitourinarios de base, antecedentes de intervenciones quirúrgicas urológicas, tratamiento previo con antibióticos	Producción de ureasa	Vancomicina
Erysipelothríx rhusiopathiae	Erisipeloide (lesión cutánea inflamatoria prurítica dolorosa)	Enfermedad laboral de carniceros, personas implicadas en el procesamiento de carne, granjeros, trabajadores de granjas avícolas, manipuladores de pescado, y veterinarios	Desconocidos	Penicilina; cefalosporinas, fluoroquinolonas, eritromicina o clindamicina como tratamiento alternativo

(Continúa)

TABLA 48-1. Perspectiva general de ciertos patógenos bacterianos *(cont.)*

Microorganismo	Características clínicas	Características epidemiológicas	Factores de virulencia	Tratamiento
Listeria monocytogenes	Enfermedad neonatal de inicio temprano (granulomatosis infantiséptica); enfermedad neonatal de comienzo tardío (meningitis con septicemia); enfermedad seudogripal en adultos; bacteriemia o enfermedad diseminada en embarazadas o pacientes con deficiencias en la inmunidad celular	Sujetos inmunodeprimidos, ancianos, neonatos, mujeres embarazadas; consumo de carne contaminada	Listeriolisina 0; internalinas; supervivencia y proliferación en entorno ¡ntracelular; movilidad ¡ntracelular; crecimiento a 4°C	Ampicilina (en monoterapia o combinada con gentamicina)
Micobacterias				
Complejo de *Mycobacteríum avium*	Enfermedad pulmonar localizada; enfermedad diseminada con afectación multiorgánica	Enfermedad localizada en pacientes aquejados de enfermedad pulmonar crónica; enfermedad diseminada en sujetos con SIDA y otras inmunodeficiencias	Replicación ¡ntracelular	Claritromicina o acitromicina combinada con rifabutina o etambutol
Mycobacteríum leprae	Lepra: desde forma tuberculoide hasta forma lepromatosa	El contacto íntimo con un sujeto infectado constituye el mecanismo más probable de diseminación	Capacidad de sobrevivir y multiplicarse en el interior de los macrófagos	Dapsona y rifampicina frente a la forma tuberculoide; se añade clofacimina frente a la forma lepromatosa
Mycobacteríum tuberculosis	Tuberculosis: pulmonar, extrapulmonar	Personas de cualquier edad con VIH: los pacientes infectados presentan el mayor riesgo de padecer la enfermedad activa	Capacidad de sobrevivir y multiplicarse en el interior de los macrófagos	Politerapia con isoniacida, rifampicina, etambutol y piracinamida
Algunas especies del género *Nocardia*	Trastornos broncopulmonares; infecciones cutáneas primarias o secundarias; abscesos cerebrales	Patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos con enfermedad pulmoral crónica o pacientes inmunodeprimidos con deficiencias de linfocitosT	Capacidad de sobrevivir y replicarse en el entorno ¡ntracelular; catalasa y superóxido dismutasa	Sulfonamidas; amikacina, carbapenémicos, o cefalosporinas de amplio espectro como tratamiento alternativo si es sensible
Rhodococcus equi	Trastornos broncopulmonares (abscesos pulmonares); infecciones oportunistas en pacientes inmunocompetentes	Patógenos encontrados normalmente en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con SIDA, receptores de trasplante)	Capacidad de sobrevivir y replicarse en el medio ¡ntracelular	Tratamiento combinado con vancomicina, carbapenémicos, aminoglucósidos, ciprofloxacino, rifampicina y/o eritromicina
Cocos gramnegativos aerobios				
Neisseria gonorrhoeae	Gonorrea, enfermedad inflamatoria pélvica, artritis	Transmisión sexual, transporte asintomático	*Pili,* adhesinas, proteasa de IgA, proteínas de unión a transferrina, variación antigénica	Ceftriaxona, ciprofloxacino; cefoxitina junto a doxiciclina

(Continúa)

TABLA 48-1. Perspectiva general de ciertos patógenos bacterianos *(cont.)*

Microorganismo	Características clínicas	Características epidemiológicas	Factores de virulencia	Tratamiento
Neissería meningitidis	Meningitis, bacteriemia (meningococemia)	Estado de transporte, transmisión por aerosol, frecuente sobre todo en niños y adultos jóvenes	Cápsula de polisacárido, endotoxina,p/í7, adhesinas, proteasa de IgA, proteínas de unión a transferrina	Ceftriaxona, penicilina, cloranfenicol
Bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos				
Acinetobacter	Neumonía, septicemia, infecciones oportunistas	Infecciones nosocomiales	Desconocidos	Imipenem o ceftacidima combinada con aminoglucósidos frente a infecciones graves
Aeromonas	Infecciones de heridas; gastroenteritis	Pacientes sanos e inmunodeprimidos	Desconocidos	Ciprofloxacino; trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina o amikacina como tratamiento alternativo
Bartonella henselae	Angiomatosis bacilar; endocarditis subaguda; enfermedad del arañazo del gato (EAG)	Pacientes sanos (endocarditis, CSD) e inmunodeprimidos (AB)	Desconocidos	Gentamicina en monoterapia o combinada con eritromicina; cefalosporinas de amplio espectro como tratamiento alternativo; EAG no responde a la antibioterapia
Bartonella quintana	Fiebre de las trincheras (FT); angiomatosis bacilar (AB)	Pacientes sanos (TF) o inmunodeprimidos (BA)	Desconocidos	Idéntico al tratamiento de *B. henselae*
Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis	Pertusis (tos ferina)	Transmisión por aerosol; enfermedades graves en niños, más leves en adultos	Toxina pertusis, toxina adenilciclasa, adhesinas, citotoxina traqueal	Tratamiento complementario, eritromicina (u otro macrólido) para reducir la infecciosidad y profilaxis en los contactos
Brucella	Brucelosis	Exposición a cabras, ovejas, vacas u otros animales infectados; terrorismo biológico	Capacidad de persistir y multiplicarse en el interior de los macrófagos	Doxiciclina junto a rifampicina o gentamicina; trimetoprim-sulfametoxazol
Complejo de *Burkholderia cepacia*	Infecciones pulmonares; infecciones oportunistas	Pacientes deprimidos, especialmente con fibrosis quística y enfermedades granulomatosas crónicas	Desconocidos	Trimetoprim-sulfametoxazol; piperacilina, ceftacidima o ciprofloxacino como tratamiento alternativo en cepas resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol
Burkholderia pseudomallei	Meliodosis (enfermedad pulmonar asintomática a grave)	Patógeno oportunista	Desconocidos	Trimetoprim-sulfametoxazol combinado con ceftacidima

(Continúa)

TABLA 48-1. Perspectiva general de ciertos patógenos bacterianos *(cont.)*

Microorganismo	Características clínicas	Características epidemiológicas	Factores de virulencia	Tratamiento
Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Campylobacter upsaliensis	Gastroenteritis	Infección zoonótica posterior a ingestión de comida, leche o agua contaminadas	Factores que regulan la adhesión e invasión de la mucosa intestinal	Entidad de resolución espontánea; infecciones graves tratadas con eritromicina; tetraciclinas o fluoroquinolonas como tratamiento alternativo
Campylobacter fetus	Septicemia; meningitis; gastroenteritis; aborto espontáneo	Infecta a pacientes ancianos ¡nmunodeprimidos	Desconocidos	Aminoglucósidos, carbapenémicos cloranfenicol
Cardiobacterium hominis	Endocarditis subaguda	Patógenos oportunista en pacientes con daño previo en la válvula cardíaca	Desconocidos	Penicilina o ampicliina
Eikenella corrodens	Endocarditis subaguda; infecciones de heridas	Heridas por mordedura en humanos; patógeno oportunista en pacientes con daño previo en la válvula cardíaca	Desconocidos	Penicilina, cefalosporinas, tetraciclina o fluoroquinolonas
Escherichia coli enteropatógena (ECEP)	Diarrea acuosa y vómitos	Niños en países en vías de desarrollo	P/7/formadores de haces, de unión y de evasión	Desconocido
£ coli enterohemorrágica (ECEH)	hemorrágica, síndrome urémico hemolítico	Alimentos y aguas contaminados en países desarrollados	Toxina Sniga, de unión y de evasión	La antibioterapia esta contraindicada
e-ierotoxígena (ECET)		en vías de desarrollo; diarrea en turistas	termolábüy termoestable	Ciprotloxacino acorta la duración del cuadro (mayor nivel de resistencia)
E *coli* enteroagregativa i.ECEA)	Diarrea con mucosidad	Diarrea infantil	*Pili,* citotoxinas	Fluoroquinolonas en pacientes aquejados de SIDA
E. coli enteroinvasiva (ECEI)	Diarrea acuosa, colitis hemorrágica	Diarrea infantil en países en vías de desarrollo	Invasión y destrucción de células epiteliales del colon	Los antibióticos reducen la duración de la enfermedad y comportan una disminución de la infecciosidad
E. coli uropatógena	Cistitis, pielonefritis	Mujeres sexualmente activas	Adhesinas *ipili* P, AAF/i, AAF/III, Dr), hemolisina, islotes de patogenia	Trimetoprim-sulfametoxazol, fluoroquinolonas
E. coli asociada a meningitis	Meningitis aguda	Neonatos	Cápsula KI, fimbrias S, invasión celular	Cefalosporinas de espectro extendido
Francisella tularensis	Tularemia: ulceroglandular, oculoglandular, neumónica	Picadura de garrapata; desollamiento de animales infectados (conejos); terrorismo biológico	Cápsula	Estreptomicina, gentamicina; fluoroquinolonas

(Continúa)

TABLA 48-1. Perspectiva general de ciertos patógenos bacterianos *(cont.)*

Microorganismo	Características clínicas	Características epidemiológicas	Factores de virulencia	Tratamiento
Haemophilus ¡nfluenzae	Cepas encapsuladas de tipo b: meningitis, septicemia, celulitis, epiglotitis; cepas no encapsuladas: otitis media, sinusitis, bronquitis, neumonía	Transmisión por aerosol a niños pequeños sin inmunizar; se difunde desde las vías respiratorias altas en pacientes ancianos con enfermedad respiratoria crónica	Cápsula de polisacárido.p///, adhesinas, proteasa de IgA	Cefalosporinas de amplio espectro, acitromicina o fluoroquinolonas; muchas cepas presentan resistencia aampicilina
Helicobacterpylori	Gastritis, ulceras duodenales y pépticas; adenocarcinoma gástrico	Infecciones frecuentes sobre todo en personas de clases socioeconómicas bajas o en países en vías de desarrollo	Ureasa; proteina de *shock* térmico; adhesinas de proteínas inhibidoras por ácido; mucinasa; fosfolipasas; citotoxina vacuolante; otros factores	Politerapia: tetraciclina, metronidazol, bismuto y omeprazol
Kingella kingae	Endocarditis subaguda	Patógeno oportunista en pacientes con daño previo de válvula cardíaca	Desconocidos	p-lactámico junto a un inhibidor de p-lactamasas, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclina, fluoroquinolonas
Klebsietla pneumoniae	Neumonía, infecciones del aparato urinario	Infecciones nosocomiales; alcoholismo	Cápsula	Cefalosporinas, fluoroquinolonas
Legionelta pneumophila	Legionelosis (neumonía), fiebre de Pontiac (proceso seudogripal)	Aguas; ancianos y pacientes ¡nmunodeprimidos	Adhesina C3b, citotoxinas, elusión de fusión del fagolisosoma	Macrólidos (erltromlcina, acitromicina, claritromicina); fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) empleadas como tratamiento alternativo
Moraxella catarrhalis	Infecciones auditivas, oculares y respiratorias	Niños; pacientes con sistema pulmorar deprimido	Desconocidos	Cefalosporinas; amoxicillna/ácldo clavulánico
Proteus	Infecciones del aparato urinario, infecciones de heridas	Anomalía estructural en el tracto urinario	Ureasa, movilidad *swarming*	Amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas, fluoroquinolonas
Pseudomonas aeruginosa	Pulmonar; infecciones cutáneas primarias; infecciones del aparato urinario; infecciones auditivas u oculares; bacteriemia	Infecciones nosocomiales	Cápsula; exotoxina A; ExoS; fosfolipasa C; elastasa	Suele precisar de un tratamiento combinado (p. ej., aminoglucósido con cefalosporinas de espectro extendido, piperacillna-tazobactam o carbapenémico)
Salmonella entérica	Diarrea, fiebre entérica (serotipo *Typhi)*	Alimentos contaminados; pacientes ¡nmunodeprimidos con mayor riesgo de bacteriemia	Sistema de secreción de tipo III; invasión de células epiteliales; supervivencia en macrófagos	Puede prolongar la duración del estado de portador en el tratamiento de la diarrea sencilla; fluoroquinolonas frente a la fiebre entérica
Serratia, Enterobacter	Neumonía, infecciones del aparato urinario, infecciones de heridas	Infecciones nosocomiales	Desconocidos	Carbapenémicos; piperacilina-tazobactam

(Continúa)

TABLA 48-1. Perspectiva general de ciertos patógenos bacterianos *(cont.)*

Microorganismo	Caracterfsticas clínicas	Características epidemiológicas	Factores de virulencia	Tratamiento
Shigella	Disentería bacilar	Alimentos o agua contaminados; difusión de persona a persona	Sistema de secreción de tipo III; diseminación intracelular; inducción de apoptosis de macrófagos	Ampicilina; trimetoprim-sulfametoxazol; fluoroquinolonas
Stenotrophomonas maltophilia	Diversas infecciones locales ysistémicas	Infecciones nosocomiales	Desconocidos	Trimetoprim-sulfametoxazol
Streptobacillus moniliformis	Fiebre por mordedura de rata; fiebre de Haverhill	Mordedura de rata o de otro roedor pequeño; ingestión de alimento o agua contaminados	Desconocidos	Penicilina, doxiciclina
Vibrio cháleme	Diarrea acuosa intensa	Niños y adultos en países en vías de desarrollo	Toxina del cólera; *pilus* co-regulado por toxina (PCT); otras toxinas; neuraminidasa	Rehidratación; doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazol o furazolidona acortan la evolución del proceso
Vibrio parahaemolyticus	Diarrea acuosa	Brote provocado por marisco	Hemolisina/ enterotoxina	Rehidratación
Vibrio vulnificus	Infecciones de heridas; septicemia primaria	· , · ·, con enfermedades crónicas hepáticas previas	, · enzimas degradativas	Minociclina en combinación con una fluoroquinolona o cefotaxima; desbridamiento
Anaerobios				
/lcf/nomyces	Actinomicosis: cervicofacial, torácica, abdominal, pélvica, sistema nervioso central	Coloniza la superficie mucosa humana (orofaringe, intestino, vagina)	Desconocidos	Penicilina; otros fármacos alternativos son eritromicina y clindamicina
Bacteroides fragilis	Infecciones polimicrobianas en abdomen, aparato cutáneos y partes blandas	Habitante normal del tracto gastrointestinal	Cápsula de polisacárido; ácidos corta; catalasa; superóxido dismutasa; enzimas hidrolíticas	Metronidazol
Clostridium botulinum	Botulismo: alimentario, lactantes, heridas	Encontrado en el entorno (p. ej., suelo, agua, aguas residuales) y tracto grastrointestinal de animales y ser humano	Esporas; la toxina botulínica inhibe la liberación del neurotransmisor acetilcolina	Ventilación asistida; administración de antitoxina botulínica trivalente
üostridium difficile	Diarrea asociada a antibióticos; colitis seudomembranosa	Coloniza el tracto gastrointestinal y región genital femenina; contamina el entorno hospitalario; de uso antibiótico preferente	Esporas; enterotoxina; citotoxina	Interrupción del tratamiento con el antibiótico implicado; metronidazol

(Continúa)

TABLA 48-1. Perspectiva general de ciertos patógenos bacterianos *(cont.)*

Microorganismo	Características clínicas	Características epidemiológicas	Factores de virulencia	Tratamiento
Clostrídium perfringens	Infecciones de partes blandas: celulitis, fascitis, mionecrosis; intoxicación alimentaria; septicemia	Encontrado en el entorno (p. ej., suelo, agua, aguas residuales) y tracto grastrointestinal de animales y ser humano	Esporas; producción de un gran número de toxinas y enzimas hemolíticas	Intervención quirúrgica y penicilina
Clostrídium tetani	Tétanos: generalizado, localizado, neonatal	Encontrado en el entorno (p. ej., suelo, agua, aguas residuales) y tracto grastrointestinal de animales y ser humano	Esporas: tetanoespasmina inhibe la liberación de neurotransmisores hacia lassinapsis inhibitorias	Limpieza de herida; inmunización pasiva; vacunación con toxoide del tétanos
Propionibacterium acné	Acné; infecciones oportunistas (p. ej., prótesis)	Coloniza la piel del ser humano y las superficies mucosas	Patógeno oportunista de virulencia relativamente escasa	El acné se trata con peróxido de benzoilo con clindamicina o eritromicina
Anaplasma, Ehrlichia, Rickettsia, Coxiella, Mycoplasma Chlamydia* y *Chlamydophila				
Anaplasma phagocytophilum	Anaplasmosis (erliquiosis granulocítica)	Transmisión por mordedura de garrapata *(Ixodes)*	Supervivencia y proliferación intracelulares; lesiones celulares por oxidación	Doxiciclina; la rifampicina se emplea como tratamiento alternativo
Chlamydophlla pneumoniae	Neumonía; enfermedad cardiovascular (?)	Niños, adultos jóvenes	Desconocidos	Macrólidos; fluoroquinolonas; tetraciclinas
Chlamydophlla psittaci	Neumonía	Exposición a pájaros y sus secreciones	Desconocidos	Macrólidos; tetraciclinas
Chlamydia trachomatis	Tracoma; conjuntivitis y neumonía neonatales; uretritis; cervicitis; salpingitis; linfogranuloma venéreo	Tracoma en países en vías de desarrollo; exposición a secreciones infectadas durante el parto o actividad sexual	Desconocidos	Tetraciclinas; macrólidos; fluoroquinolonas
Coxiella burnetii	Fiebre Q: aguda (fiebre, cefaleas, escalofríos, mialgias, hepatitis granulomatosa) y crónica (endocarditis, disfunción hepática)	Personas expuestas a ganado infectado; adquirida fundamentalmente por inhalación; poco frecuente en EE.UU.	Supervivencia y replicación intracelulares; formación de estructuras semejantes a endosporasque potencian la supervivencia en el entorno; formación de complejos inmunitarios en la enfermedad crónica	Doxiciclina; rifampicina con trimetoprim-sulfametoxazol
Ehrlichia chaffeensis	Erliquiosis monocítica	Transmitida por mordedura de garrapata *(Amblyomma)*	Supervivencia y replicación en el medio ¡ntracelular; lesiones celulares por oxidación	Doxiciclina; rifampina se emplea como tratamiento alternativo

(Continúa)

TABLA 48-1. Perspectiva general de ciertos patógenos bacterianos *(cont.)*

Microorganismo	Características clínicas	Características epidemiológicas	Factores de virulencia	Tratamiento
Mycoplasma pneumoniae	Neumonía atípica	Enfermedad sintomática más común en niños que en adultos; enfermedad grave en pacientes con hipogammaglobulinemia	Proteína adhesina PI	Macrólidos; tetraciclina; fluoroquinolonas
Rickettsia ríckettsii	Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	Prevalente sobre todo en excursionistas y otras personas que pasan mucho tiempo fuera; mordedura de garrapata *(Dermacentor*en EE.UU.)	Diseminación intracelulare intercelular rápida; lesiones celulares por	Doxiciclina; fluoroquinolonas como tratamiento alternativo
Espiroquetas				
burgdorferi	eritema migratorio; anomalías cardíacas, neurológicas o reumatológicas	*(Ixodes)*	a superficie	ceftriaxona
Borre lia recurrentis	Fiebre recidivante epidémica	Transmisión por piojos del cuerpo humano;	La variación antigénica durante la infección	Tetraciclinas; eritromicina; cloranfenicol; penicilina
Otras especies de *Borrelia*	Fiebre recidivante epidémica	Transmisión por garrapata *(Ornithodoros);* reservorio de roedores y mamíferos pequeños	La variación antigénica durante la infección provoca recidivas	Tetraciclinas; eritromicina; cloranfenicol; penicilina
Leptospira interrogans	Leptospirosis: enfermedad seudogripal leve a afectación multiorgánica de carácter grave (enfermedad de Weil)	Transmisión por exposición a orina o piel de roedores, perrros, animales de granja, animales salvajes infectados	Invasión directa a través de la piel y replicación en tejidos; glomerulonefritis por formación de ¡nmunocomplejos	Penicilina; doxiciclina; vacunación de mascotas y rebaños
Treponema paliidum	Sífilis: primaria, secundaria, terciana, congénita	Transmisión congénita o a través de actividad sexual	Adhesión a células del organismo anfitrión; hialuronidasa; cubierta antifagocítica; destrucción tisular mediada principalmente por respuesta ¡nmunitaria del anfitrión	Penicilina; tetraciclinas; eritromicina

TABLA 48-2. Resumen de las bacterias que producen enfermedades en el hombre

Sistema afectado	Patógenos
Infecciones de las vías respiratorias superiores	
Faringitis	*Streptococcus* de los grupos A y C, *Arcanobacteríum haemolyticum, Chlamydophila pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Corynebacteríum diphteríae, Corynebacterium uicerans, Mycoplasma pneumoniae*
Sinusitis	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* anaerobios y aerobios mixtos, *Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis, Streptococcus* del grupo A, *Chlamydophila pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* y otras especies de bacilos gramnegativos
Epiglotitis	*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*
Infecciones del oído	
Otitis externa	*Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus* del grupo A
Otitis media	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus* del grupo A, anaerobios y aerobios mixtos
Infecciones oculares	
Conjuntivitis	*Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* del grupo B, *Streptococcus virídans, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis, Haemophilus aegyptius, Neisseria gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Corynebacterium, Francisella tularensis, Chlamydia trachomatis*
Queratitis	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus virídans, Streptococcus* del grupo A, *Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis* y otras Enterobacteriaceae, especies de *Bacillus, Clostridium perfríngens, Neisseria gonorrhoeae*
Endoftalmitis	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Bacillus,* especies de *Propionibacteríum,* especies de *Corynebacteríum*
Infecciones pleuropulmonares y bronquiales	
Bronquitis	*Bordetella pertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae*
Empiema	*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* del grupo A, *Bacteroides fragilis, Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae, especies de *Actinomyces,* especies de *Nocardia, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies
Neumonía	*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Burkholdería,* especies de *Legionella, Francisella tularensis, Bacteroides fragilis,* especies de *Nocardia, Rhodococcus equi, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies, *Coxiella burnetii, Rickettsia ríckettsii* y muchas otras especies
Infecciones del aparato urinario	
Cistitis y pielonefritis	*Escheríchia coli, Proteus mirabilis,* otras Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus* del grupo B, especies de *Enterococcus, Aerococcus urinae, Mycobacterium tuberculosis*
Cálculos renales	*Especies de Proteus, Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae, Corynebacteríum urealyticum, Staphylococcus saprophyticus, Ureaplasma ureatyticum*
Abscesos renales	*Staphylococcus aureus,* anaerobios y aerobios mixtos
Prostatitis	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,* otras Enterobacteriaceae, especies de *Enterococcus, Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies

(Continúa)

TABLA 48-2. Resumen de las bacterias que producen enfermedades en el hombre *(cont)*

Sistema afectado	Patógenos
Infecciones intraabdominales	
Peritonitis	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,* otras Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus,* especies de *Enterococcus Bacteroides fragilis* y otras especies, especies de *Fusobacterium,* especies de *Clostridium,* especies de *Peptostreptococcus, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis*
Peritonitis asociada a diálisis	*Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Staphylococcus aureus,* especies de *Streptococcus,* especies de *Corynebacterium,* especies de *Propionibacterium, Escherichia coli* y otras Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Aánetobacter*
Abscesos viscerales	*Escherichia coli* y otras Enterobacteriaceae, especies de *Enterococcus, Staphylococcus aureus, Bacteroides fragilis,* especies de *Fusobacterium,* especies de *Actinomyces,* infecciones anaerobias mixtas, *Yersinia enterocoUtica, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies
Infecciones cardiovasculares	
Endocarditis	*Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae,* especies de *Abiotrophia, Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Rothia mucilaginosa,* especies de *Enterococcus,* microorganismos HACEK, especies de *Bartonella, Coxiella burnetii,* especies de *Brucella, Erysipelothrix rhusiopathiae,* Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Corynebacterium,* especies de *Propionibacterium*
Miocarditis	*Corynebacterium diphtheriae, Clostridium perfringens, Streptococcus* del grupo A, *Borrelia burgdorferi, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Rickettsia rickettsii, Oríentia tsutsugamushi*
Pericarditis	*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies
Septicemia	
Septicemia	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Streptococcus pneumoniae* y otras especies, especies de *Enterococcus, Escherichia coli,* especies de *Klebsiella,* especies de *Enterobacter, Proteus mirabilis,* otras Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa,* muchas otras especies
Septicemia transfusional	*Yersinia enterocoUtica, Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Staphylococcus aureus,* grupo de *Pseudomonas fluorescens,* especies de *Satmonella,* otras Enterobacteriaceae, *Campyiobacter jejuni* y otras especies, *Treponema pallidum, Bacillus cereus* y otras especies, especies de *Borrelia*
Tromboflebitis séptica	*Staphylococcus aureus,* especies de *Klebsiella,* especies de *Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Bacteroides,* especies de *Fusobacterium*
Infecciones del sistema nervioso central	
Meningitis	*Streptococcus* del grupo B, *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Escherichia coli,* otras Enterobacteriaceae, *Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, especies de *Propionibacterium,* especies de *Nocardia, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies, *Borrelia burgdorferi,* especies de *Leptospira, Treponema pallidum,* especies de *Brucella*
Encefalitis	*Listeria monocytogenes, Treponema pallidum,* especies de *Leptospira,* especies de *Actinomyces,* especies de *Nocardia,* especies de *Borrelia, Rickettsia rickettsii, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies

(Continúe

TABLA 48-2. Resumen de las bacterias que producen enfermedades en el hombre *(cont.)*

Sistema afectado	Patógenos
Absceso cerebral	*Staphylococcus aureus,* Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus* viridans, especies de *Bacteroides,* especies de *Prevotelia,* especies de *Porphyromonas,* especies de *Fusobacterium,* especies de *Peptostreptococcus,* otros cocos anaerobios, especies de *Actinomyces, üostridium perfringens, Listeria monocytogenes,* especies de *Nocardia, Rhodococcus equi, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies
Empiemasubdural	*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* del grupo B, *Neisseria meningitidis,* anaerobios y aerobios mixtos
Infecciones de la piel y de los tejidos blandos	
Impétigo	*Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus*
Foliculitis	*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*
Forúnculos y carbunco	*Staphylococcus aureus*
Paroniquia	*Staphylococcus aureus, Streptococcus* del grupo A, *Pseudomonas aeruginosa*
Erisipelas	*Streptococcus* del grupo A
Celulitis	*Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae,* otras muchas bacterias
Celulitis y fascitis necrosante	*Streptococcus* del grupo A, *üostridium perfringens y otras* especies, *Bacteroides fragilis,* otros anaerobios, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*
Angiomatosis bacilar	*Bartonella henselae, Bartonella quintana*
Infección de quemaduras	*Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Enterobacter,* especies de *Enterococcus, Staphylococcus aureus, Streptococcus* del grupo A, muchas otras bacterias
Mordeduras	*Eikenella corrodens, Pasteurella multocida, Pasteurella canis, Staphylococcus aureus, Streptococcus* del grupo A, anaerobios y aerobios mixtos, muchos bacilos gramnegativos
Heridas quirúrgicas	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Streptococcus* de los grupos A y B, *üostridium perfringens,* especies de *Corynebacterium,* otras muchas especies
Heridas traumáticas	Especies de *Bacillus, Staphylococcus aureus, Streptococcus* del grupo A, numerosos bacilos gramnegativos, micobacterias de rápido crecimiento
Infecciones gastrointestinales	
Gastritis	*Helicobacter pylori*
Gastroenteritis	*Campylobacterjejuni* y otras especies, especies de *Salmonella,* especies de *Shigella, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus,* otras especies de *Vibrio, Yersinia enterocolitica, Escherichia coli* (ECET, ECEI, ECEH, ECEP, otros), *Edwardsiella tarda, Bacillus cereus, Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Aeromonas, Plesiomonas shigelloides, Bacteroides fragilis, Üostridium botulinum, üostridium perfringens, üostridium difficile*
Intoxicaciones alimentarias	*Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, üostridium botulinum, Üostridium perfringens*
Proctitis	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum*
Infecciones óseas y articulares	
Osteomielitis	*Staphylococcus aureus, Streptococcus* (3-hemolíticos, *Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli,* especies de *Salmonella* y otras Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis* y otras especies, otras bacterias menos frecuentes
Artritis	*Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus pneumoniae,* especies de *Salmonella, Pasteurella multocida,* especies de *Mycobacterium*

(Continúa)

TABLA 48-2. Resumen de las bacterias que producen enfermedades en el hombre *(cont.)*

Sistema afectado	**Patógenos**
Infecciones asociadas a prótesis	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Streptococcus* del grupo A, *Streptococcus* viridans, especies de *Corynebacteñum,* especies de *Propionibacterium,* especies de *Peptostreptococcus,* otros cocos anaerobios
Infecciones genitales	
Úlceras genitales	*Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, Chlamydia trachomatis, Francisella tularensis, Klebsiella granutomatis, Mycobacterium tuberculosis*
Uretritis	*Neissería gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum*
Vaginitls	Especies de *Mobiluncus, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis*
Cervicitis	*Neissería gonorrhoeae, Neissería meningitidis, Chlamydia trachomatis, Streptococcus* del grupo B, *Mycobacterium,* especies de *Actinomyces*
Infecciones granulomatosas	
General	*Mycobacterium* y otras especies, especies de *Nocardia,* especies de *Brucella, Francisella tularensis, Listería monocytogenes, Burkholdería pseudomallei,* especies de *Actinomyces, Bartonella henselae, Tropheryma whippelii, Chlamydia trachomatis, Coxiella burnetii, Treponema pallidum, Treponema caretum*

ECEH, £ *coli* enterohemorragico; ECEI, £ *coli* enteroinvasivo; ECER £ *coli* enteropatógeno; ECET, £ *coli* enterotoxigénico; microorganismos HACEK, *Haemophi.. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacteríum hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae.*

TABLA 48-3. Bacterias implicadas en las intoxicaciones alimentarias

Microorganismo	**Alimentos implicados**
Especies de *Aeromonas*	Carne, productos agrícolas, productos lácteos
Sacillus cereus	Arroz frito, carnes, vegetales
Especies de *Brucella*	Productos lácteos no pasteurizados, carne
Especies de *Campylobacter*	Aves de corral, productos lácteos no pasteurizados
Clostridium botulinum	Vegetales, frutas, pescado, miel
Clostridium perfñngens	Came de vaca, aves de corral, cerdo, salsas
Escherichia coli	
Enterohemorrágico	Came de vaca, leche no pasteurizada, zumos de fruta
Enterotoxígeno	Lechuga, frutas, vegetales
Enteroinvasivo	Lechuga, frutas, vegetales
Francisella tularensis	Came de conejo
Listeria monocytogenes	Productos lácteos no pasteurizados, ensalada de col, aves de corral, fiambres
Plesiomonas shigelloides	Mariscos y pescados
Especies de *Salmonella*	Aves de corral, productos lácteos no pasteurizados
Especies de *Shigella*	Huevos, lechuga
Siaphylococcus aureus	Jamón, aves de corral, platos con huevos, pasteles
Streptococcus, grupo A	Platos de huevo
Vibrio cholerae	Marisco
Vibrio parahaemolyticus	Marisco
Yersinia enterocolitica	Productos lácteos no pasteurizados, cerdo

TABLA 48-4. Bacterias implicadas en las infecciones transmitidas por el agua

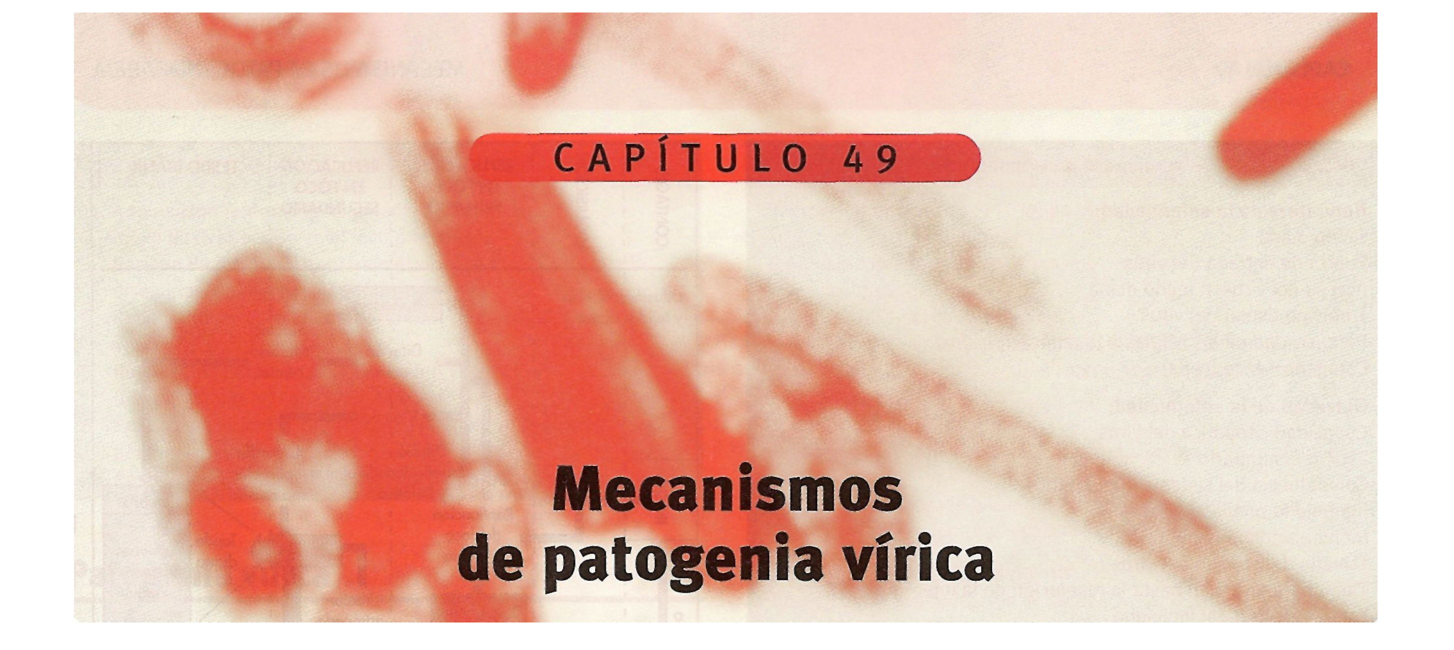
Microorganismo	**Enfermedad**
Especies *de Aeromonas*	Gastroenteritis, infección de heridas, septicemia
Especies de *Campylobacter*	Gastroenteritis
Francisella tularensis	Tularemia
Especies de *Legionella*	Enfermedad respiratoria
Especies de *Leptospira*	Enfermedad sistémica
Mycobacteríum marinum	Infección cutánea
Plesiomonas shigelloides	Gastroenteritis
Especies de *Pseudomonas*	Dermatitis
Especies de *Salmonella*	Gastroenteritis
Especies de *Shigella*	Gastroenteritis
Especies de *Vibrio*	Gastroenteritis, infección de heridas, septicemia
Yersinia enterocolitica	Gastroenteritis

TABLA 48-5. Enfermedades transmitidas por artrópodos

Artrópodo	Microorganismo	Enfermedad
Garrapata	*Anaplasma phagocytophilum*	Anaplasmosis humana (llamada anteriormente erliquiosis granulocítica humana
	Borrelia burgdorferí	Enfermedad de Lyme
	Borrelia garinii	Enfermedad de Lyme
	Borrelia afzelii	Enfermedad de Lyme
	Otras especies de *Borrelia*	Fiebre endémica recurrente
	Coxiella burnetii	Fiebre Q
	Ehrlichia chaffeensis	Erliquiosis monocítica humana
	Ehrlichia ewingii	Erliquiosis granulocítica canina (humana)
	Francisella tularensis	Tularemia
	Rickettsia rickettsii	Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
	Rickettsia africae	Fiebre por mordedura de la garrapata africana
	Rickettsia australis	Tifus de la garrapata australiana
	Rickettsia conorii	Fiebre maculosa mediterránea
	Rickettsia japónica	Fiebre maculosa oriental
	Rickettsia sibirica	Tifus de la garrapata siberiana
Pulga	*Rickettsia prowazekii*	Tifus esporádico
	Rickettsia typhy	Tifus murino
	Yersinia pestis	Peste
Piojo	*Bartonella quintana*	Fiebre de las trincheras
	Borrelia recurrentis	Fiebre epidémica recurrente
	Rickettsia prowazekii J	Tifus epidémico
Acaro	*Rickettsia akarí*	Viruela por Rickettsia
	Orientia tsutsugamushi	Tifus de las malezas
Mosca de la arena	*Bartonella bacilliformis*	Bartonelosis (enfermedad de Carrión)

SECCIÓN V

Virología



Mecanismos de patogenia vírica

Los virus provocan enfermedades después de atravesar las barreras protectoras naturales del organismo, evadir el control inmunitario y, o bien destruir células de un tejido importante (p. ej., el cerebro) o bien desencadenar una respuesta inmunitaria e inflamatoria destructiva. El resultado de una infección vírica está determinado por la naturaleza de la interacción virus-anfitrión y la respuesta de este frente a la infección (cuadro 49-1). La respuesta inmunitaria es el mejor tratamiento, aunque a menudo contribuye a la patogenia de la infección vírica. El tejido escogido por el virus determina la naturaleza de la enfermedad y sus síntomas. Existen factores víricos y del organismo anfitrión que determinan la gravedad de la enfermedad, como la cepa del virus, el tamaño del inoculo y el estado general de salud de la persona infectada. La capacidad de la respuesta inmunitaria de la persona infectada para controlar la infección determina la gravedad y duración del proceso.

Una enfermedad concreta puede estar provocada por diversos virus que comparten un **tropismo** (preferencia) tisular común, como hepatitis, hígado; resfriado común, vías respiratorias superiores; encefalitis, sistema nervioso central. Por otra parte, un mismo virus puede provocar varias enfermedades distintas o ningún síntoma observable. Por ejemplo, el virus del herpes simple (VHS) de tipo 1 (VHS-1) puede causar gingivoestomatitis, faringitis, herpes labial («úlceras frías»), herpes genital, encefalitis o queratoconjuntivitis, dependiendo de cuál sea el tejido afectado, o puede que no origine ningún tipo de enfermedad. A pesar de que normalmente es benigno, este virus puede poner en peligro la vida de un recién nacido o un individuo inmunodeprimido.

Muchos virus codifican actividades **(factores de virulencia)** que potencian la eficacia de la multiplicación vírica, la transmisión vírica, acceso y unión del virus al tejido objetivo, o la capacidad del virus de escapar de las defensas del organismo anfitrión y la respuesta inmunitaria (véase capítulo 14). Es posible que estas actividades no sean esenciales para el crecimiento del virus en cultivo tisular, pero son necesarias para la patogenia o la supervivencia del virus dentro del anfitrión. La pérdida de estos factores de virulencia da lugar a una **atenuación** del virus. Muchas vacunas víricas vivas son cepas de virus atenuados.

La exposición de este capítulo se centra en la enfermedad vírica celular (citopatogenia), organismo anfitrión (mecanismos de la enfermedad) y de la población (epidemiología y control). La respuesta inmunitaria antivírica se explica tanto en este capítulo como en el capítulo 14.

Etapas básicas de la enfermedad vírica

La enfermedad vírica del organismo evolucionará por etapas definidas, del mismo modo que la replicación vírica en la célula (figura 49-1A). Las primeras etapas se describen en el cuadro 49-2.

El período de incubación puede desarrollarse sin sintomatología **(asintomático)** o bien producir síntomas precoces inespecíiicos que se denominan **pródromos.** Los síntomas de la enfermedad están provocados por el daño tisular y los efectos sistémicos asociados a la actividad del virus, y posiblemente por el sistema inmunitario. Estos síntomas pueden continuar durante la **convalecencia,** mientras el organismo repara los daños. Normalmente el individuo desarrolla una respuesta inmunitaria de memoria para su protección futura frente a acciones similares de ese virus.

s

Infección del tejido diana

El virus **penetra en el organismo** a través de interrupciones de la barrera de la piel o las membranas mucosas epiteliales que revisten los orificios del organismo (ojos, aparato respiratorio, boca, genitales y aparato digestivo). La piel es una excelente barrera frente a la infección, y los orificios están protegidos por lágrimas, mucosidad, epitelio ciliado, ácido del

CUADRO 49-1. Determinantes de la enfermedad vírica

Naturaleza de la enfermedad:
Tejido diana
Puerta de entrada del virus
Acceso del virus al tejido diana
Tropismo tisular del virus
Permisividad de las células a la replicación vírica
Patógeno: vírica (cepa)

Gravedad de la enfermedad:
Capacidad citopática del virus
Estado inmunitario
Competencia del sistema inmunitario
Inmunidad previa al virus
Inmunopatoiogía
Tamaño del inoculo del virus
Tiempo transcurrido hasta la resolución de la infección
Estado general del individuo
Nutrición
Otras enfermedades que influyen en el estado inmunitario
Dotación genética del individuo
Edad

estómago, bilis e inmunoglobulina A. *Probablemente la vía de infección vírica más frecuente sea la inhalación.*

Tras ingresar en el organismo, el virus se multiplica en las células que expresan los receptores víricos y están dotadas de la infraestructura biosintética adecuada. Muchos virus inician la infección en la mucosa oral o las vías respiratorias superiores. La multiplicación vírica en el foco primario puede ir acompañada de signos patológicos. Los virus pueden multiplicarse y permanecer en el foco primario, pueden diseminarse hacia otros tejidos a través del torrente circulatorio o los fagocitos mononucleares y el sistema linfático, o pueden diseminarse a través de las neuronas (figura 49-1B).

La circulación sanguínea y el sistema linfático son los principales medios de transferencia vírica en el organismo. El virus llega hasta ellos después de dañar los tejidos mediante fagocitosis, o al ser transportado a través de las células mucoepiteliales de la bucofaringe, el aparato digestivo, la vagina o el ano. Algunos virus entéricos (picornavirus y reovirus) se unen a los receptores de las células M que trasladan el virus a las placas de Peyer subyacentes del sistema linfático.

La presencia del virus en la sangre se denomina **viremia.** El virus puede estar libre en el plasma o puede ir unido a alguna célula, como los linfocitos o macrófagos. Los virus capturados por los macrófagos fagocitarios pueden ser inactivados, se pueden multiplicar, o pueden ser transmitidos a otros tejidos mediante el sistema fagocítico mononuclear. La multiplicación del virus en los macrófagos, el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos o el hígado, puede hacer que la infección se amplíe e inicie una **viremia secundaria.** En muchos casos, una viremia secundaria precede a la entrada del virus en el **tejido diana** (p. ej., hígado, cerebro, piel) y a la manifestación de síntomas.

Los virus pueden invadir el sistema nervioso central o el cerebro: 1) desde la circulación sanguínea (p. ej., virus de la arboencefalitis); 2) de las meninges o líquido cefalorraquídeo

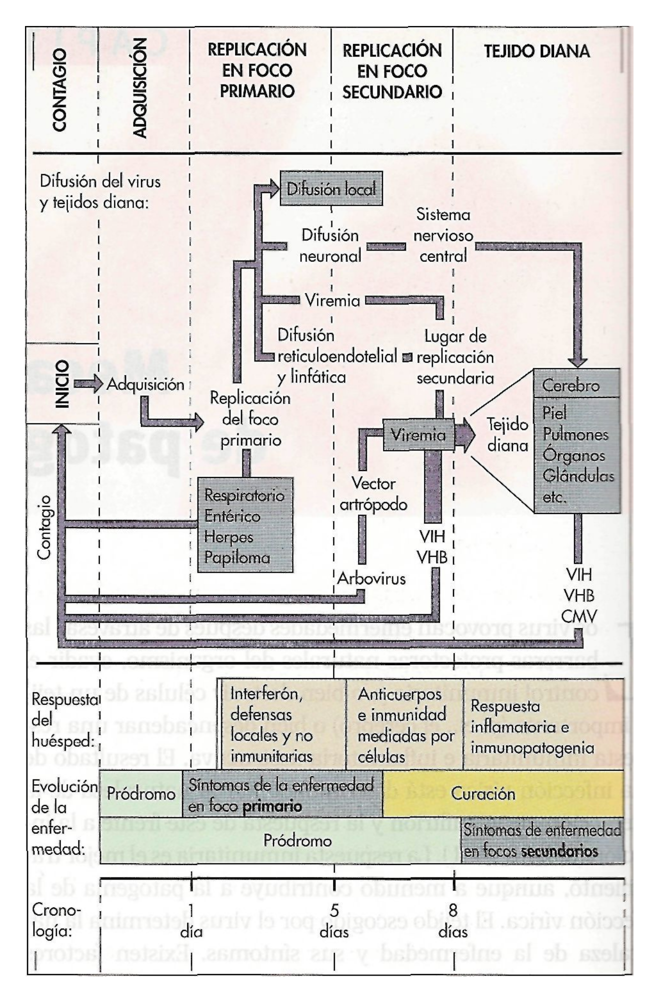


FIGURA 49-1. A. Las fases de una infección vírica. El virus es liberac: por un individuo y adquirido por otro, se replica e inicia una infeccic" primaria en el sitio de entrada. Dependiendo del tipo específico ce virus, el patógeno puede extenderse a otras zonas del organismo y finalmente al tejido diana característico de la enfermedad. B. El ciclo errpieza con la adquisición, tal como se ha indicado, y continúa hasta la liberación de nuevos virus. El grosor de la flecha indica el grado de amplificación del inoculo vírico inicial durante la replicación. Los cuadros indican un foco o causa de síntomas. C. Evolución cronológica de la infección vírica. La evolución temporal de los síntomas y la respuesta ¡nmunitaria guardan relación con la fase de la infección vírica y depender de si el virus provoca síntomas en el foco principal o solamente tras la diseminación a otros focos (secundarios). CMV, citomegalovirus; VHB, virus de la hepatitis B; VIH, virus de lainmunodeficiencia humane.

infectados, 3) mediante la migración de macrófagos infectados o 4) la infección de neuronas periféricas y sensoriales (olfativas). Los virus presentes en la sangre pueden infectar y destruir el revestimiento celular endotelial y salir de los vasos sanguíneos o atravesar la barrera hematoencefálica para infectar el sistema nervioso central. Las meninges son accesibles a muchos de los virus diseminados por viremia, que también pueden tener acceso a las neuronas. Los virus del herpes simple, la varicela zóster y la rabia infectan inicialmente al epitelio mucoso, la piel oel músculo, y después a la neurona periférica que los inerva, la cual transporta el virus hasta el sistema nervioso central o el cerebro.

CUADRO 49-2. Evolución de la enfermedad producida por un virus

1. **Adquisición** (entrada en el organismo anfitrión)
2. **Inicio de la infección** en el foco primario
3. **Período de incubación,** cuando el virus se amplifica y puede diseminarse a una localización secundaria
4. Replicación en el **tejido diana,** la cual causa los signos patológicos característicos
5. **Respuestas inmunitarias** que limitan y participan (¡nmunopatogenia) en la enfermedad
6. Producción vírica en un tejido que libera el virus a otras personas para **contagiarías**
7. **Resolución** o **infección persistente/enfermedad crónica**

Patogenia vírica

CITOPATOGENIA

Los tres posibles resultados de la infección de una célula por un virus son los siguientes (cuadro 49-3 y tabla 49-1):

1. Fracaso de la infección **(infección abortiva).**
2. Muerte celular **(infección Iítica)**.
3. Infección sin destrucción celular **(infección persistente).**

Los mutantes víricos que provocan infecciones abortivas no se multiplican y, por tanto, desaparecen. Las infecciones persistentes pueden ser: 1) **crónicas** (no líticas, productivas); 2) **latentes** (síntesis limitada de macromoléculas víricas pero no hay síntesis vírica); 3) **recurrentes,** o 4) **transformadoras** (inmortalizadoras).

La naturaleza de la infección está determinada por las características tanto del virus como de la célula anfitriona. Una **célula no permisiva** no admite la multiplicación de un tipo concreto o cepa de virus. Una **célula permisiva** proporciona la infraestructura biosintética (p. ej., factores de transcripción, enzimas de procesamiento postraduccíón) para llevar a cabo el ciclo reproductor completo del virus. Una **célula semipermisiva** puede ser muy ineficaz o puede realizar algunos de los pasos de la multiplicación vírica, pero no todos.

La replicación del virus puede iniciar cambios en las células que terminen por provocar un proceso de citólisis o la aparición de alteraciones del aspecto, las propiedades funcionales o la antigenicidad de la célula. Los efectos sobre la célula pueden deberse a la utilización por parte del virus de la maquinaria para la síntesis macromolecular, a la acumulación de proteínas o partículas víricas, o a una modificación o destrucción de las estructuras celulares (tabla 49-2).

Infecciones líticas

Se produce una infección Iítica cuando la replicación del virus comporta la destrucción de la célula diana. Algunos virus impiden el crecimiento y la reparación celulares al inhibir la síntesis de las macromoléculas celulares o sintetizar enzimas de degradación y proteínas tóxicas. Por ejemplo, el virus del herpes simple (VHS) y otros virus producen proteínas que inhiben la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ARN mensajero (ARNm) celulares y sintetizan otras proteínas que degradan el ADN de la célula anfitriona con el fin de obtener sustratos necesarios para la replicación del genoma vírico. La sín-

CUADRO 49-3. Determinantes de la patogenia vírica

Interacción del virus con el tejido diana:
Acceso del virus al tejido diana
Estabilidad del virus en el organismo
- Temperatura
- Ácido y bilis del tubo digestivo

Capacidad para atravesar las células epiteliales de la piel o las mucosas (p. ej., atravesar el tubo digestivo hasta llegar a la circulación sanguínea)
Capacidad para establecer una viremia
Capacidad de diseminación a través del sistema reticuloendotelial
Tejido diana
- Especificidad de las proteínas víricas de adherencia
- Expresión de receptores específicos del tejido

Actividad citopatológica del virus:
Eficacia de la multiplicación vírica dentro de la celular
- Temperatura idónea para la replicación
- Permisividad de la célula ante la replicación

Proteínas víricas citotóxicas
Inhibición de la síntesis celular de macromoléculas
Cúmulo de proteínas y estructuras víricas (cuerpos de inclusión)
Alteración del metabolismo celular (p. ej., inmortalización celular)

Respuestas protectoras del anfitrión:
Respuestas antivíricas no específicas de antígeno
- Interferón
- Células citotóxicas naturales y macrófagos

Respuestas inmunitarias específicas de antígeno
- Respuestas de linfocitos T
- Respuestas humorales

Mecanismos víricos de evasión de las respuestas inmunitarias

Inmunopatología:
Interferón: síntomas sistémicos del tipo de gripe
Respuestas de linfocitos T: hipersensibilidad retardada
Anticuerpos: complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos inmunocomplejos
Otras respuestas inflamatorias

TABLA 49-1. Tipos de infecciones víricas celulares

Tipo	Producción de virus	Destino de la célula
Abortiva	-	Ningún efecto
Citolítica	+	Muerte
Persistente		
Productiva	+	Envejecimiento
Latente	-	Ningún efecto
Transformadora		
Virus ADN	-	Inmortalización
Virus ARN	+	Inmortalización

TABLA 49-2. Mecanismos de citopatogenia vírica

Mecanismos	Ejemplos
Inhibición de la síntesis proteica celular	Virus de la polio, virus herpes simple, togavirus, poxvlrus
Inhibición y degradación del ADN celular	Herpesvirus
Alteración de la estructura de la membrana celular	Virus con envoltura
Inserción de glucoproteínas	Todos los virus con envoltura
Formación de sincitios	Virus herpes simple, virus varicela zóster, paramixovirus, virus de la ¡nmunodeficiencia huma
Alteración del citoesqueleto	Virus sin envoltura (acumulación), virus herpes simple
Permeabilidad	Togavirus, herpesvirus
Cuerpos de inclusión	
Corpúsculos de Negri (¡ntracitoplásmicos)	Rabia
Ojo de buho (intranuclear)	Citomegalovirus
Cowdry tipo A (intranuclear)	Virus herpes simple, virus de la panencefalitis esclerosante subaguda (sarampión)
Basófilos intranucleares	Adenovirus
Acidófilos ¡ntracitoplásmicos	Poxvirus
Acidófilos citoplásmicos perinucleares	Reovirus
Toxicidad de los componentes del virión	Fibras de adenovirus, proteína NSP4 de reovirus

tesis proteica celular se puede inhibir activamente (p. ej., el virus de la polio inhibe la traducción del ARNm celular con cabeza en el extremo 5'), o bien de manera pasiva (p. ej., mediante la producción de abundante ARNm vírico que compite con éxito por los ribosomas) (véase capítulo 6).

La replicación del virus y la acumulación de componentes y progenia víricas en la célula puede destruir la estructura y su función, o bien destruir los lisosomas para provocar un proceso de autólisis. La expresión de los antígenos víricos en la superficie celular y la alteración del citoesqueleto puede modificar las interacciones intercelulares y el aspecto de las células, transformándolas en objetivo de la citólisis inmunitaria.

La expresión en la superficie celular de las glucoproteínas de algunos paramixovirus, herpesvirus y retrovirus provoca la fusión de las células vecinas para dar lugar a células gigantes multinucleadas denominadas **sincitios.** La fusión de una célula a otra puede darse en ausencia de síntesis proteica *de novo* (fusión desde el exterior), como sucede en las infecciones por virus Sendai y otros paramixovirus, o bien puede requerir una nueva síntesis proteica (fusión desde el interior) como sucede en la infección por VHS. La formación de sincitios permite que el virus se disemine de una célula a otra y eluda la detección de los anticuerpos. Los sincitios pueden ser frágiles y vulnerables a procesos de lisis. La formación de sincitios que tiene lugar en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también provoca la muerte de las células.

La infección vírica o la respuesta inmunitaria citolítica pueden inducir la **apoptosis** de la célula infectada. La apoptosis es una serie de cambios preestablecidos que cuando se desencadenan provocan el suicidio celular. Este proceso puede facilitar la liberación del virus desde la célula, aunque también limita la cantidad de virus producido al destruir la «fábrica» de virus. En consecuencia, *muchos virus (p. ej., herpesvirus, adenovirus, virus de la hepatitis C) codifican métodos para inhibir la apoptosis.* Por otra parte, la célula puede limitar la producción de virus mediante la fosforilación de eIF2a (factor de iniciación de la elongación 2 alfa) con el propósito de evitar d ensamblaje de los ribosomas al ARNm, lo que interrumpe .; síntesis proteica. Este mecanismo protector puede desencadenarse como consecuencia de la enorme cantidad de síntesis proteica necesaria para la producción vírica o bien median:; una respuesta al interferón-a (IFN-a) o interferón-|3 (IFN-f y un intermediario replicativo de ARN bicatenario. Los **viras** del herpes y algunos otros pueden evitar este mecanismo prctector a través de la inhibición de la enzima fosforilador- (proteína cinasa R) o la activación de una proteína fosfatas I celular que elimine los grupos fosfato de la molécula de eEF2c

Algunas infecciones víricas provocan cambios característicos en el aspecto y las propiedades de las células diana. Por ejemplo, pueden aparecer anomalías cromosómicas y degradación que se pueden detectar mediante tinciones histológicas (p. ej., formación de anillos de cromatina marginales en la membrana nuclear de células infectadas por VHS y adenovirus). Además, pueden aparecer estructuras nuevas que se pueden teñir, denominadas **cuerpos de inclusión,** en el núcleo o en el citoplasma. Estas estructuras pueden formarse como consecuencia de cambios inducidos por el virus en la membrana o en la estructura cromosómica, o bien representar los lugares de replicación vírica o la acumulación de cápsides víricas. Debido a que la naturaleza y localización de estos cuerpos de inclusión son característicos de cada infección vírica, su detección facilita el diagnóstico de laboratorio (véase tabla 49-2). La infección vírica también puede provocar la vacuolización o redondeamiento de las células, y otros cambios histológicos inespecíficos propios de células enfermas.

Infecciones no líiicas

Una **infección persistente** se da en cualquier célula infectada que no muera como consecuencia de la actividad del virus. Al-

gunos virus provocan una infección productiva persistente debido a su gradual liberación de la célula mediante exocitosis o por gemación (virus con envoltura) de la membrana plasmática.

Una **infección latente** puede ser consecuencia de la acción de un virus de ADN que esté infectando una célula que restringe o carece de la infraestructura necesaria para transcribir todos los genes víricos. Es posible que los factores de transcripción específicos requeridos por este virus tan sólo se expresen en algunos tejidos específicos, en células en crecimiento (pero no en células en reposo), o tras una inducción por hormonas o atocinas. Por ejemplo, el VHS establece una infección latente en las neuronas que carecen de los factores nucleares necesarios para transcribir los genes víricos precoces inmediatos, pero el estrés y otros estímulos pueden activar la replicación vírica.

Virus oncógenos

Algunos virus de ADN y retrovirus establecen infecciones persistentes que también pueden estimular una proliferación celular descontrolada y provocar la **transformación** o **inmortalización** de la célula (figura 49-2). Las características de las células transformadas incluyen un crecimiento continuado sin envejecimiento, alteraciones en la morfología y el metabolismo celulares, incremento de la tasa de crecimiento celular y transporte de azúcares, pérdida de la inhibición del crecimiento por contacto celular y capacidad de desarrollarse en una suspensión o acumularse en focos cuando crecen en agar semisólido.

Existen distintos virus **oncógenos** que tienen diferentes mecanismos para inmortalizar las células. Los virus inmortalizan las células: 1) estimulando el crecimiento o proporcionando genes que lo estimulan; 2) eliminando los mecanismos de freno inherentes que limitan la síntesis del ADN y el crecimiento celular, o 3) evitando la apoptosis. La inmortalización por efecto de los virus de ADN se produce en células semipermisivas que solamente expresan genes víricos seleccionados pero no producen virus. La síntesis del ADN vírico, ARNm tardío, proteínas tardías o virus puede provocar la muerte celular e impedir la inmortalización. La mayoría de virus de ADN oncógenos se integran en el cromosoma de la célula anfitriona. Los papilomavirus, los virus SV40 y los adenovirus codifican proteínas que se unen e inactivan las proteínas reguladoras del crecimiento celular, como la p53 y el producto del gen retinoblastoma, lo que elimina las restricciones a la proliferación celular. La pérdida de la p53 también vuelve a la célula más sensible a la mutación. El virus de Epstein-Barr inmortaliza los linfocitos B estimulando el crecimiento celular (en forma de mitógeno de linfocitos B) e induciendo la expresión del oncogén *bcl-2* de la célula, el cual evita la muerte celular programada (apoptosis).

Los retrovirus (virus ARN) usan dos mecanismos para la inmortalización u oncogenia. Algunos oncovirus codifican **proteínas oncogénicas** (p. ej., *sis, ras, mos, myc, jun,fos*), que son casi idénticas a las proteínas celulares involucradas en el control del crecimiento celular (p. ej., componentes de una cascada de señales de factor de crecimiento (receptores, proteínas G, proteína cinasas, o factores de transcripción reguladores del crecimiento). La sobreproducción o la alteración de función de estos productos oncogénicos estimula la proliferación celular. Este tipo de virus oncógenos provoca la aparición de tumores de crecimiento rápido. *Sin embargo, no se ha identificado ningún retrovirus humano de este tipo.*

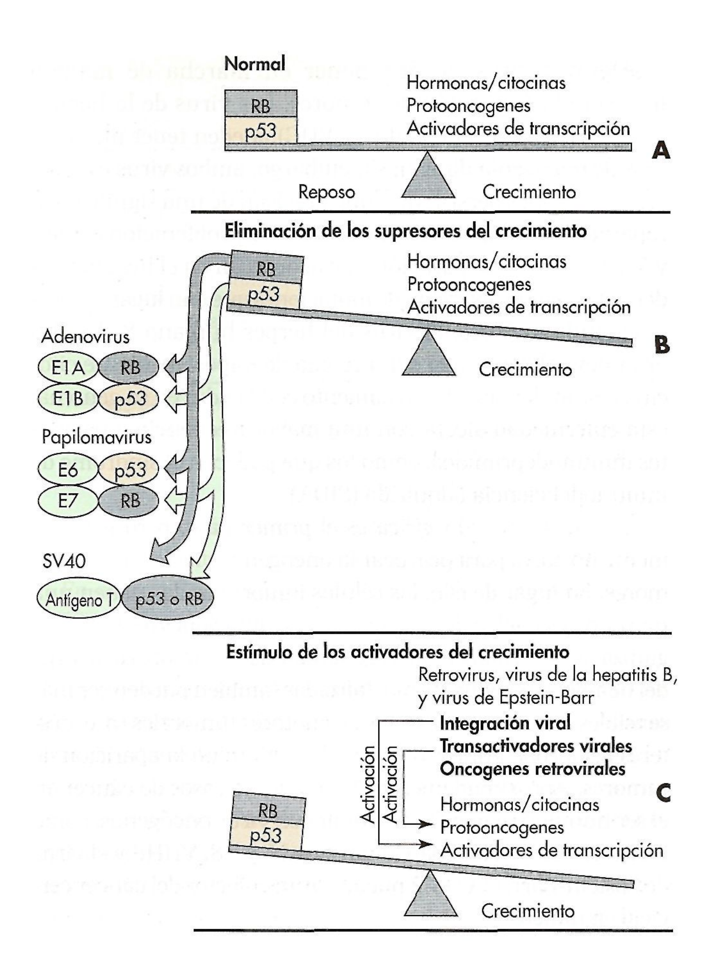


FIGURA49-2. Mecanismos víricos de transformación e inmortalización. El crecimiento celular se controla (A) manteniendo un equilibrio entre los activadores del crecimiento externos e internos (aceleradores) y los supresores del crecimiento, como la proteína p53 y el producto del gen *RB* (frenos). Los virus oncógenos alteran el equilibrio eliminando los frenos (B) o reforzando el efecto de los aceleradores (C). RB, retinoblastoma.

El **virus linfotropo de linfocitos T humanos** de tipo 1 (HTLV-1), el único retrovirus oncógeno humano identificado, utiliza mecanismos más sutiles de leucemogenia. Codifica una proteína **(tax)** que **transactiva** la expresión genética, incluyendo genes de citocinas estimuladoras del crecimiento (p. ej., interleucina-2). Esto constituye el segundo mecanismo de la oncogenia. La integración del HTLV-1 en la proximidad de un gen estimulador del crecimiento celular también puede originar su activación por las potentes secuencias víricas potenciadoras y promotoras presentes en ambos extremos del genoma vírico (secuencias LTR). *Las leucemias asociadas a HTLV-1* ***se desarrollan lentamente,*** *apareciendo entre 20 y 30 años después de la infección.* Los retrovirus continúan fabricando partículas víricas en las células inmortalizadas o transformadas.

Algunos virus pueden poner en marcha de manera indirecta la formación de tumores. Los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) pueden tener mecanismos de oncogenia directa; sin embargo, ambos virus establecen infecciones persistentes que precisan de una significativa reparación tisular. La estimulación de la proliferación celular y los procesos de reparación que acontecen en el hígado pueden estimular la aparición de mutaciones que dan lugar a la formación de tumores. El virus del herpes humano 8 (VHH8) promueve el desarrollo del sarcoma de Kaposi mediante citocinas estimuladoras del crecimiento codificadas en su genoma; esta enfermedad afecta con una mayor frecuencia a pacientes inmunodeprimidos, como los que padecen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La transformación vírica es el primer paso, pero generalmente no basta para provocar la oncogenia y formación de tumores. En lugar de ello, las células inmortalizadas tienen una mayor probabilidad de acumular oteas mutaciones o sufrir reorganizaciones cromosómicas generadoras de tumores a lo largo del tiempo. Las células inmortalizadas también pueden ser más sensibles a los cofactores y los promotores tumorales (p. ej., esteres del forbol, butirato), los cuales estimulan la aparición de tumores. Aproximadamente el 15% de los casos de cáncer en el ser humano se puede relacionar con virus oncógenos, como HTLV-1, VHB y VHC, papilomavirus 16 y 18, VHH8 y el virus de Epstein-Barr. El VHS-2 puede ser un cofactor del cáncer cervical en mujeres.

DEFENSAS DEL ORGANISMO ANFITRIÓN FRENTE A LA INFECCIÓN VÍRICA

La piel es la mejor barrera frente a la infección, pero cualquier abertura existente en ella, ya sean los orificios naturales (p. ej., boca, ojos, nariz, orejas, ano) o los creados por traumatismos como abrasiones o punciones, facilitan el acceso al organismo por parte de los patógenos. Las aberturas naturales disponen de mecanismos básicos de protección, que junto con la piel forman parte de las **barreras naturales del organismo** (p. ej., mucosidad, epitelio ciliado, ácido gástrico, lágrimas, bilis). Tras atravesar las barreras naturales, el virus activa las **defensas inmunitarias inespecíflcas de antígeno (innatas)** (p. ej., fiebre, interferón, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales [NK]) que intentan limitar y controlar la multiplicación y difusión vírica local. El ARN bicatenario. el cual constituye el intermediario replicativo de los virus de ARN y se sintetiza durante muchas infecciones por virus de ADN, constituye un excelente inductor de la producción de interferón, así como un activador de la respuesta antivírica en el interior de la célula ifnectada. Algunas glucoproteínas víricas, ADN vírico, ARN y ARN bicatenario pueden activar las respuestas celulares innatas a través de interacciones con los receptores tipo *Toll* (TLRs). Las **respuestas inmunitarias específicas de antígeno** (p. ej., anticuerpos, linfocitos T [TH]) son las últimas en activarse y se pueden dividir en: 1) respuestas locales precoces **(TH1);** 2) respuestas humorales sistémicas tardías **(TH2),** y 3) **memoria inmunitaria.** Las respuestas de interferón y de linfocitos T citotóxicos pueden haberse desarrollado principalmente como mecanismos de defensa frente a los virus.

El objetivo final de la respuesta del organismo anfitrión es la eliminación del virus y las células que alojan o replican el virus ***(resolución).*** *La respuesta inmunitaria es el medio más adecuado, y en muchos casos el único, de controlar una infección vírica. Tanto la respuesta inmunitaria humoral como la respuesta celular desempeñan una función relevante en la inmunidad frente a la infección vírica.* En el capítulo 14 se presenta una descripción detallada de la respuesta inmunitaria frente a estos agentes.

Una infección vírica se resuelve cuando todos los virus infecciosos y las células infectadas con virus se han eliminado del organismo. Las respuestas innatas estimuladas por los componentes víricos y el interferón acostumbran a ser suficientes para limitar la infección y favorecer su resolución. Los **anticuerpos** *son eficaces frente a los virus extracelulares, y* pueden bastar para *controlar los virus citolíticos,* dado que la fábrica de viriones del interior de la célula infectada es eliminada como consecuencia del proceso de replicación vírica. *Los anticuerpos llevan a cabo una función clave para controlar la diseminación vírica a los tejidos diana por viremia.* La **inmunidad celular** es necesaria para la lisis de la célula diana en el caso de las **infecciones no citolíticas** *(p. ej., virus de la hepatitis A) y las infecciones provocadas* por **virus encapsulados.**

Casi todos los virus han adquirido mecanismos para eludir o inhibir las respuestas inmunitarias con el propósito de prolongar su existencia en el organismo anfitrión. Entre estos mecanismos se encuentran la elusión de la acción del interferón, la modificación de antígenos víricos, la diseminación mediante transmisión intercelular para evitar la respuesta humoral y la inhibición de la presentación antigénica y la función de los linfocitos. La incapacidad de eliminar la infección puede dar lugar a una infección persistente, enfermedad crónica o muerte del paciente.

Es posible que una inmunidad anterior mediada por linfocitos de memoria B y T no logre impedir las etapas iniciales de la infección, pero en la mayoría de los casos dificulta la evolución de la enfermedad. Tras una nueva exposición al agente vírico, los anticuerpos séricos pueden impedir la difusión virémica del virus, y las respuestas inmunitarias secundarias se desarrollan con mucha mayor rapidez y son más eficaces que las primarias; en esto se basa el desarrollo de programas de vacunación.

Muchos virus, en especial los de mayor tamaño, disponen de mecanismos para eludir uno o más aspectos del control inmunitario (véase tabla 14-4). El virus del herpes simple logra mantener la síntesis de proteínas y la replicación de los viriones al eludir las consecuencias del estado antivírico inducido por IFN-a e IFN-J3. La inhibición de la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de tipo I por parte de los citomegalovirus y los adenovirus impide la destrucción de la célula infectada por linfocitos T. La variación antigénica que tiene

TABLA 49-3. Inmunopatogenia vírica

Inmunopatogenia	Mediadores inmunitarios	Ejemplos
Síntomas tipo gripal	Interferón, linfocinas	Virus respiratorios, arbovirus (virus inductores de viremia)
Hipersensibilidad retardada e inflamación,	Linfocitos T, macrófagos y leucocitos poümorfonucleares	Virus con envoltura
Enfermedad por inmunocomplejos	Anticuerpo, complemento	Virus de la hepatitis B, rubéola
Enfermedad hemorrágica	tinfocitos T, anticuerpo, complemento	Fiebre amarilla, dengue, fiebre de Lassa, virus de Ébola
Citólisis postinfección	Linfocitos T	Virus con envoltura (p. ej., encefalitis postsarampión)
Inmunodepresión	-	Virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus del sarampión, virus de la gripe

lugar a lo largo del tiempo (cambio y salto antigénicos) en el virus de la gripe o durante la vida del sujeto infectado por el VIH limita la eficacia antivírica de la respuesta humoral.

INMUNOPATOLOGÍA

La hipersensibilidad y las reacciones inflamatorias iniciadas por la inmunidad antivírica pueden ser la causa principal de las manifestaciones patológicas y los síntomas de la enfermedad vírica (tabla 49-3). Las respuestas iniciales al virus y a la infección vírica, como el interferón y las linfocinas, y la activación del componente C3 del complemento por la vía alternativa pueden provocar tanto una reacción inflamatoria local como respuestas sistémicas. Por ejemplo, el interferón y las citocinas estimulan **síntomas sistémicos semejantes a los habituales en la gripe** que suelen asociarse a *las infecciones víricas y las viremias respiratorias* (p. ej., fiebre, destilación nasal, malestar, cefalea). Frecuentemente estos síntomas preceden **(pródromo)** a los síntomas característicos de la infección vírica durante la fase de viremia. Más adelante, los complejos inmunitarios y la activación del complemento (vía clásica), la hipersensibilidad retardada inducida por los linfocitos T CD4 y la acción citolítica de los linfocitos T CD8 pueden provocar daños tisulares. Con frecuencia estas acciones estimulan la infiltración de neutrófilos y un daño celular adicional.

La respuesta inflamatoria iniciada por la inmunidad celular es difícil de controlar y provoca destrucción tisular. *Las infecciones por virus encapsulados en particular inducen respuestas inmunitarias de tipo celular que acostumbran a producir cuadros inmunopatológicos más extensos.* Por ejemplo, los clásicos síntomas de sarampión y parotiditis son consecuencia de respuestas inflamatorias y de hipersensibilidad inducidas por los jnfocitos T, en mayor medida que a los efectos citopatológicos del virus. La presencia de grandes cantidades de antígeno en la sangre durante la viremia o las infecciones crónicas (p. ej., infección por el virus de la hepatitis B) puede desencadenar **reacciones de hipersensibilidad clásicas por inmunocomplejos de tipo III.** Los **inmunocomplejos** que contienen virus o antígenos víricos pueden activar el sistema de complemento y desencadenar respuestas inflamatorias y destrucción tisular. Estos inmunocomplejos acostumbran a acumularse en el riñon, donde provocan problemas renales.

En el caso de los virus del dengue y del sarampión, la inmunidad parcial frente a virus similares o inactivados puede provocar una respuesta más intensa por parte del anfitrión y una enfermedad más grave tras una ulterior exposición a un virus similar o virulento. Esto se debe a que las respuestas específicas de antígeno de los linfocitos T y los anticuerpos están reforzadas y provocan daños significativos, inflamatorios y de hipersensibilidad en las células endoteliales infectadas *(fiebre hemorrágica del dengue)* o de la piel y el pulmón *(sarampión atípico).* Además, anticuerpos no neutralizantes pueden facilitar la captación a través de receptores Fe de los virus del dengue y de la fiebre amarilla por los macrófagos, en los que se pueden replicar.

Generalmente los niños tienen una respuesta inmunitaria celular menos activa (p. ej., linfocitos citolíticos naturales) que los adultos y, por tanto, suelen presentar una sintomatología más leve durante las infecciones por algunos virus (p. ej., sarampión, paperas, Epstein-Barr y virus varicela zóster). Sin embargo, en el caso del virus de la hepatitis B una sintomatología leve o la ausencia de síntomas se corresponden con la incapacidad de eliminar la infección, lo que da lugar a un proceso crónico.

ENFERMEDAD VÍRICA

La **sensibilidad** relativa de un individuo y la **gravedad** de la enfermedad dependen de los siguientes factores:

1. La naturaleza del contagio.
2. El estado inmunitario, la edad y el estado general de salud del sujeto.
3. La dosis vírica.
4. La genética del virus y del organismo anfitrión.

Sin embargo, una vez que el anfitrión ha contraído la infección, es probable que los principales factores que determinan si la infección vírica provocará una enfermedad posiblemente mortal, una lesión benigna o ninguna sintomatología en absoluto sean el estado inmunitario y la competencia inmunológica del anfitrión.

TABLA 49-4. Períodos de incubación de las infecciones víricas habituales

Enfermedad	Período de incubación (días)*
- .	
Resfriado común	1-3
Bronquiolitis, tos ferina	3-5
Enfermedad respiratoria aguda	5-7
Herpes simple	5-8
Enterovirus	6-12
Poliomielitis	5-20
Sarampión	9-12
Viruela	12-14
Varicela	13-17
Parotiditis	16-20
Rubéola	17-20
Mononucleosis	30-50
Hepatitis A	15-40
Hepatitis B	50-150
Rabia	30-100
Papiloma (verrugas)	50-150
Virus de la ¡ntnunodeficiencia humana (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)	1-10 años

Modificado de White DO, Fenner F. *Medical virology,* ed 3, New York, 1986, Academic Press.

* Hasta la primera aparición de síntomas de pródromo. Es posible que los signos diagnósticos (p. ej., erupción, parálisis) no aparezcan hasta 2-4 días después.

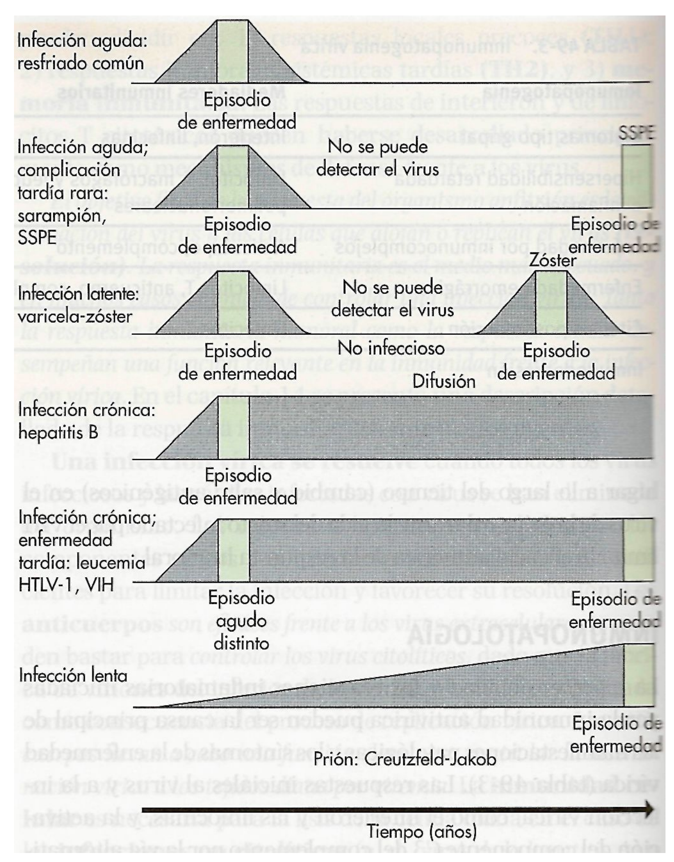


FIGURA 49-3. Infección aguda y diversos tipos de infección persistente, tal como ¡lustran las enfermedades indicadas en la columna de la izquierda. El color azul representa la presencia del virus; el color verde indica ur episodio de enfermedad. SSPE, panencefalitis esclerosante subaguda. (Modificado de White DO, Fenner F. J: *Medical virotogy,* ed 3, New York, 1986,Academic.)

Las fases de la enfermedad vírica se presentan en la figura 49-1C. Durante el **período de incubación,** el virus se multiplica, pero no ha alcanzado el tejido diana ni provocado el daño suficiente como para dar lugar a un estado patológico. *Él período de incubación es relativamente corto cuando el foco primario de la infección corresponde al tejido diana y se producen los síntomas característicos de la enfermedad. Los virus que deben diseminarse a otras localizaciones corporales y amplificarse antes de alcanzar el tejido diana presentan unos períodos de incubación más prolongados.* Durante el **pródromo** pueden aparecer síntomas inespecíflcos o similares a los de la gripe, los cuales preceden a los síntomas característicos de la enfermedad. En la tabla 49-4 se detallan los períodos de incubación de muchas infecciones víricas habituales. Las enfermedades víricas específicas se tratan en los capítulos siguientes y se revisan en el capítulo 68.

La naturaleza y la gravedad de los síntomas de una enfermedad vírica están relacionados con la función del tejido diana infectado (p. ej., hígado, hepatitis; cerebro, encefalitis) y la magnitud de la respuesta inmunopatológica provocada por la infección. Se producen **infecciones inaparentes** cuando: 1) el tejido infectado no sufre daños; 2) la infección se controla antes de que el virus alcance el tejido diana; 3) el tejido diana es sustituible; 4) el tejido diana se repara rápidamente, o 5) la magnitud del daño es inferior al umbral funcional de ese tejido en concreto. Por ejemplo, muchas infecciones cerebrales son inaparentes o se encuentran por debajo del umbral de una pérdida grave de función, aunque si se produce una encefalitis, la pérdida de función llega a ser significativa. Sin embargo, *las infecciones asintomáticas son las fuentes principales de contagio.* El organismo anfitrión fabrica anticuerpos específicos para el virus a pesar de la ausencia de sintomatología. Por ejemplo, a pesar de que el 9 7% de los adultos tienen anticuerpos (seropositivos) frente al virus varicela zóster, menos de la mitad recuerda haber contraído la varicela.

Las infecciones víricas pueden provocar una **enfermedad aguda** o **crónica (infección persistente).** La capacidad y velocidad con la que el sistema inmunitario de una persona controla y elimina una infección vírica suele determinar si se producirá una enfermedad aguda o crónica, así como la gravedad de los síntomas (figura 49-3). El episodio agudo de una

CUADRO 49-4. Epidemiología vírica*

Mecanismos de transmisión vírica[t]:
Gotas de aerosoles
Comida, agua
Fómites (p. ej., tejidos, ropa)
Contacto directo con secreciones (p. ej., saliva, semen)
Contacto sexual, nacimiento
Transfusión de sangre o trasplante de órgano
Zoonosis (animales, insectos [arbovirusj

Factores de (a enfermedad y víricos que facilitan la transmisión:
Estabilidad del virión en el medio ambiente (p. ej., secado, detergentes, temperatura)
Multiplicación y liberación del virus en gotas de aerosol y secreciones transmisibles (p. ej., saliva, semen)
Transmisión asintomática
Transitoriedad o ineficacia de la respuesta inmunitaria para controlar la reinfección o recidiva

Factores de riesgo:
Edad
Salud
Estado inmunitario
Profesión: contacto con agente o vector
Viajes
Estilo de vida
Niños en guarderías
Actividad sexual

Tamaño crítico de la comunidad:
Población sensible seronegativa

Geografía y estación:
Presencia de cofactores o vectores en el entorno
Habitat y estación de vectores artrópodos (mosquitos)
Horas de clase en el colegio: proximidad y hacinamiento
Época de calefacción doméstica

Modos de control:
Cuarentena
Eliminación del vector
Inmunización
Vacunación
Tratamiento

"Infección de una población en lugar de un individuo.
Véase también la tabla 49-5.

infección persistente puede ser asintomático (papovavirus JC), provocar síntomas similares (varicela y zóster) o distintos (VIH) de los de la enfermedad aguda en una fase posterior de la vida del individuo. Los **virus lentos** tienen períodos de incubación prolongados durante los cuales se acumula una cantidad suficiente de virus o de destrucción tisular antes de pasar a una fase de rápida progresión de los síntomas.

Epidemiología

La epidemiología estudia la difusión de la enfermedad a través de la población. La infección de una población es similar a b infección de un individuo, en el sentido de que el virus ha ie extenderse a través de la población y se controla mediante la vacunación (cuadro 49-4). Para subsistir, los virus deben continuar infectando nuevos anfitriones sensibles, inmunológicamente vírgenes.

CONTACTO

Los individuos están expuestos a contactos con los virus durante toda su vida. Sin embargo, determinadas situaciones, profesiones, estilos y condiciones de vida aumentan la probabilidad de que un individuo entre en contacto con determinados virus. Además, muchos virus son ubicuos. La exposición a los virus VHS-1, VHH6, de la varicela zóster, parvovirus B19, de Epstein-Barr y muchos virus respiratorios y entéricos se confirma en casi todos los niños pequeños o bien al comienzo de la edad adulta mediante la detección de la presencia de anticuerpos frente a estos agentes víricos.

La higiene deficiente y el hacinamiento, así como las condiciones escolares y laborales facilitan el contacto con los virus respiratorios y entéricos. Las escuelas infantiles son fuentes permanentes de infecciones víricas, especialmente de virus difundidos por las vías respiratoria y feco-oral. Los viajes, los campamentos de verano y las profesiones que ponen en contacto a la población con un vector transmisor del virus (como un mosquito) someten a los individuos a un riesgo especial de infección por arbovirus y otras zoonosis. La promiscuidad sexual también facilita la difusión y el contagio de diversos virus. Los profesionales de la salud, como médicos, dentistas, enfermeras y técnicos, se exponen frecuentemente a virus respiratorios y de otro tipo, aunque su máximo riesgo lo representan los virus procedentes de sangre contaminada (VHB, VIH) o líquidos orgánicos (VHS).

TRANSMISIÓN DE LOS VIRUS

Los virus se transmiten por contacto directo (incluido el contacto sexual), la inyección de líquidos contaminados o sangre, el trasplante de órganos y las vías respiratoria y feco-oral (tabla 49-5). *La vía de transmisión dependerá del origen del virus (el tejido donde el virus se replica y se libera) y la capacidad del mismo para superar los obstáculos y barreras del entorno y del organismo mientras se dirige al tejido diana.* Por ejemplo, los virus que se multiplican en el aparato respiratorio (p. ej., virus de la gripe A) se difunden a través de las gotas aerosolizadas, mientras que los virus entéricos (p. ej., picornavirus y reovirus) se transmiten por vía feco-oral. El citomegalovirus se transmite casi siempre a través de las secreciones corporales, ya que infecta las células mucoepiteliales, secretoras y otras células de la piel, las glándulas secretorias, los pulmones, el hígado y otros órganos.

La presencia o ausencia de una envoltura en el virus es el principal determinante estructural del modo de transmisión vírica. Los **virus no encapsulados** (virus de cápside desnuda) pueden resistir el secado, los efectos de los detergentes y valores extremos de pH y temperatura, mientras que los virus encapsulados no suelen hacerlo. Concretamente, la mayoría de virus no en-

TABLA 49-5. Transmisión vírica

Modo	Ejemplos
Transmisión respiratoria	Paramixovirus, virus de la gripe, picornavirus, rinovirus, enterovirus, virus de la varicela zóster, virus B19
Transmisión feco-oral	Picornavirus, rotavirus, reovirüs, calicivirus, virus de Norwalk, adenovirus
Contacto (lesiones, saliva, fómites)	Virus del herpes simple, rinovirus, poxvirus, adenovirus
Zoonosis (animales, insectos)	Togavirus (alfa), flavivirus, bunyavirus, orbivirus, hantavirus, arenavirus, virus de la rabia, virus de la gripe A, orf (pox)
Transmisión por la sangre	Virus de la inmunodeficiencia humana, virus linfotropo de linfocitos T humanos-1, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis delta, citomegalovirus
Contacto sexual	Virus transmitidos por sangre, virus del herpes simple, papilomavirus humano, virus del molusco contagioso
Transmisión matemoneonatal	Virus de la rubéola, citomegalovirus, virus B19, ecovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela zóster
Genética	Priones, retrovirus

HTLV-1, virus linfotropo de linfocitos T humanos de tipo 1.

capsulados pueden resistir el ambiente ácido del estómago y el efecto detergente de la bilis intestinal, así como tratamientos con desinfectantes suaves y lavados insuficientes. Estos virus generalmente se transmiten por las vías respiratoria y feco-oral, y a menudo se adquieren a partir de objetos contaminados denominados **fómites.** Por ejemplo, el virus de la hepatitis A es un picornavirus no encapsulado que se transmite por vía feco-oral, y se adquiere a partir de agua, mariscos y alimentos contaminados. Los rinovirus y muchos otros virus no encapsulados se pueden difundir por contacto con fómites tales como pañuelos y juguetes.

A diferencia de los virus no encapsulados relativamente resistentes, los **virus encapsulados** son frágiles en comparación. Para poder infectar a un anfitrión necesitan estar dotados de una cápsula intacta. Estos virus deben mantenerse húmedos y se difunden por: 1) gotas aerosolizadas, sangre, mucosidad, saliva o semen; 2) inyección, o 3) trasplantes de órganos. La mayoría de los virus encapsulados también son sensibles a los ácidos y a los detergentes, una característica que impide su transmisión por vía feco-oral. Las excepciones las constituyen el VHB y los coronavirus.

Los animales también pueden actuar como **vectores** difusores de la enfermedad vírica a otros animales y personas, incluso a otros escenarios. También pueden ser **reservorios** de los virus que mantienen y se replican en ellos. Las enfermedades víricas compartidas por animales o insectos y personas se denominan **zoonosis.** Por ejemplo, mapaches, zorros, murciélagos, perros y gatos son vectores del virus de la rabia. Los artrópodos, como mosquitos, garrapatas y flebótomos pueden actuar como vectores de togavirus, flavivirus, bunyavirus y reovirüs. A menudo, a estos virus se denominan **arbovirus** debido a que son transmitidos por artrópodos (del inglés, «arthropod borne»). El capítulo 63 ofrece una descripción más detallada de este grupo de virus. La mayoría de los arbovirus afecta a un amplio abanico de anfitriones, y son capaces de multiplicarse en insectos, aves, anfibios y mamíferos específicos además del ser humano. Asimismo, los arbovirus deben provocar una viremia en el animal reservorio, de manera que el insecto pueda ingerir el virus cuando consuma la sangre del anfitrión.

Otros factores que pueden facilitar la transmisión de los virus son la posibilidad de una infección asintomática, las condiciones de hacinamiento, determinadas profesiones, ciertos estilos de vida, las escuelas infantiles y los viajes. Con respecto a la primera de estas condiciones, existen muchos virus (p. ej., VIH, virus varicela zóster) que se eliminan antes de que aparezcan los síntomas, haciendo muy difícil restringir su transmisión. Los virus que provocan infecciones productivas persistentes (p. ej., citomegalovirus, VIH) constituyen un problema especial debido a que el individuo infectado constituye una fuente continua de virus que se pueden extender a sujetos inmunológicamente vírgenes. Los virus con muchos serotipos diferentes (rinovirus) o los capaces de modificar su antigenicidad (de la gripe y VIH) también encuentran rápidamente poblaciones inmunológicamente vírgenes.

MANTENIMIENTO DELVIRUS EN LA POBLACIÓN

La persistencia de un virus en una comunidad depende de la disponibilidad de un número crítico de personas sensibles inmunológicamente vírgenes (seronegatívas). La eficacia de la transmisión del virus determina el tamaño de la población sensible necesaria para mantener el virus en la población. La inmunización, obtenida de forma natural o por vacunación, es la mejor forma de reducir el tamaño de la población sensible.

EDAD

La edad de un individuo es un factor muy importante para determinar la sensibilidad a una infección vírica. Los lactantes, los niños, los adultos y los ancianos son sensibles a distintos virus y tienen distintas respuestas sintomáticas a la infección. Estas diferencias pueden ser el resultado de variaciones en el tamaño corporal, capacidad de recuperación y, lo que es más importante, el estado inmunitario de los individuos de

estos grupos de edad. Las diferencias en el estilo de vida, las costumbres, el entorno escolar y profesional a las diversas edades también determinan la exposición de la población a los virus. Los lactantes y los niños adquieren una serie de enfermedades víricas respiratorias y exantematosas al primer contacto, porque son inmunológicamente vírgenes. Los lactantes son especialmente sensibles a cuadros más graves de infecciones respiratorias por paramixovirus y gastroenteritis, debido a su pequeño tamaño y sus necesidades fisiológicas (p. ej., nutrientes, agua, electrólitos). Sin embargo, generalmente los niños no desarrollan respuestas inmunopatológicas tan graves como los adultos, por lo que algunas enfermedades (virus del herpes) son más benignas en los niños.

Los ancianos son especialmente sensibles a sufrir nuevas infecciones víricas y a la reactivación de virus latentes. Puesto que su capacidad de iniciar una nueva respuesta inmunitaria, reparar tejidos dañados y recuperarse son menores, esta población es más sensible a las complicaciones asociadas a la infección y a los brotes de cepas nuevas del virus de la gripe A y B. Los ancianos también tienen una mayor tendencia a padecer zóster (herpes), una recurrencia del virus varicela zóster, a consecuencia del declive de la respuesta inmunitaria específica con la edad.

ESTADO 1NMUNITARIO

La competencia de la respuesta inmunitaria de un individuo y su historial inmunitario determinan con qué rapidez y eficacia se resuelve la infección, y también pueden determinar la gravedad de los síntomas. Una nueva exposición de un individuo con inmunidad previa acostumbra a dar lugar a una enfermedad asintomática o leve, sin transmisión. Los individuos con un estado de inmunodepresión debido a SIDA, una neoplasia o un tratamiento inmunosupresor presentan un riesgo mayor de padecer enfermedades más graves durante la infección primaria (sarampión, vacuna) y tienen una mayor tendencia a padecer recidivas de infecciones por virus latentes (p. ej., virus del herpes, papovavirus).

OTROS FACTORES DEL ORGANISMO ANFITRIÓN

El estado general de salud de un individuo desempeña un importante papel para determinar la competencia y la naturaleza de la respuesta inmunitaria y la capacidad de reparación del tejido enfermo. Una alimentación deficiente puede afectar al sistema inmunitario de un individuo y reducir su capacidad de regeneración tisular. Las enfermedades y los tratamientos inmunosupresores pueden permitir que se produzca una replicación o recurrencia vírica y que pase inadvertida. La dotación genética de un individuo también ejerce una destacada función para determinar la respuesta de su sistema inmunitario a la infección vírica. Concretamente, las diferencias genéticas en los genes de respuesta inmunitaria, los genes de receptores víricos y otros *loci* genéticos afectan la sensibilidad de un sujeto a una infección vírica, así como a la gravedad de la infección.

CONSIDERACIONES GEOGRÁFICAS Y ESTACIONALES

La distribución geográfica de un virus acostumbra a estar determinada por la existencia de los necesarios cofactores o vectores, o la existencia de una población sensible inmunológicamente virgen. Por ejemplo, muchos de los arbovirus están limitados al nicho ecológico de sus vectores artrópodos. La enorme intensidad del transporte a nivel mundial está eliminando muchas de las restricciones geográficas a la distribución de los virus.

Las diferencias estacionales en la incidencia de las enfermedades víricas corresponden a comportamientos que facilitan la difusión del virus. Por ejemplo, los virus respiratorios son más frecuentes en invierno debido a que el hacinamiento facilita la difusión de estos virus, y las condiciones de temperatura y humedad los estabilizan. Por otro lado, los virus entéricos son más frecuentes durante el verano, probablemente porque durante esa estación la higiene es más laxa. Las diferencias estacionales en las enfermedades transmitidas por arbovirus reflejan el ciclo vital del vector artrópodo o sus reservónos (p. ej., aves).

BROTES, EPIDEMIAS Y PANDEMIAS

El **brote** de una infección vírica acostumbra a ser el resultado de la introducción de un virus (como el de la hepatitis A) en una localidad nueva. El brote se origina a partir de una **fuente habitual** (p. ej., alimentos) y frecuentemente se puede detener cuando se identifica dicha fuente. Las **epidemias** se producen en un área geográfica mucho más extensa y generalmente son el resultado de la introducción de una nueva cepa de virus en una población susceptible virgen. Las **pandemias** son epidemias de extensión mundial, habitualmente como resultado de la aparición de un virus nuevo (p. ej., VIH). Antes acostumbraban a aparecer pandemias de la gripe A cada 10 años, a consecuencia de la introducción de nuevas cepas del virus.

Control de la difusión vírica

La difusión de un virus se puede controlar mediante cuarentena, higiene adecuada, cambios en el estilo de vida, eliminación del vector o vacunación de la población. Hubo un tiempo en que la **cuarentena** era el único medio de limitar la epidemia de las infecciones víricas, y es el método más eficaz para limitar la difusión de los virus que siempre provocan enfermedades sintomáticas (p. ej., viruela). Actualmente se utiliza sobre todo en hospitales para evitar la **difusión nosocomial** de virus, sobre todo a pacientes de alto riesgo (p. ej., pacientes inmunodeprimidos). La esterilización adecuada de los objetos contaminados y la desinfección del agua corriente son medios

para limitar la difusión de los virus entéricos. Los cambios en el estilo de vida han potenciado la difusión de los virus de transmisión sexual como VIH, VHB y VHS. La eliminación de un artrópodo o su nicho ecológico (p. ej., drenaje del pantano que habita) ha demostrado ser eficaz para controlar los arbovirus.

Sin embargo, la mejor forma para limitar la difusión vírica es la inmunización de la población. La inmunización, ya sea obtenida por infección natural o por vacunación, confiere protección al individuo y reduce el tamaño de la población vulnerable necesaria para estimular la difusión y el mantenimiento del virus.

PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son las vías a través de las cuales penetra el virus en el organismo? Enumere las barreras frente a la infección existentes en cada vía y un virus que la utilice para su infección.
2. Describa o dibuje la vía de infección de un virus que se transmite a través de gotas aerosolizadas y provoca lesiones en la piel (semejante a la varicela).
3. Identifique las estructuras que desencadenan una respuesta humoral protectora frente a los adenovirus, virus de la gripe A, virus de la polio y virus de la rabia.

A. Describa los principales papeles de cada uno de los elementos siguientes para estimular la resolución de una infección vírica: interferón, macrófagos, células citotóxicas naturales, linfocitos T CD4, linfocitos T CD8 y anticuerpos.

5. ¿Por qué se producen los interferones alfa y beta antes que el gamma?
6. ¿Cómo se convierte la nucleoproteína del virus de la gripe en un antígeno para los linfocitos citolíticos T CD8?
7. ¿Qué acontecimientos se producen durante los períodos de pródromo de una enfermedad de un virus respiratorio (p. ej., virus de la gripe) y encefalitis (p. ej., virus de la encefalitis de San Luis)?
8. Haga una lista de las características del virus (estructura, replicación, tejido diana) que facilitaría la transmisión por la vía feco-oral, por artrópodos, por fómites, por la leche de la madre y por actividad sexual.
9. ¿Cuáles son los diferentes mecanismos por los cuales los virus oncógenos inmortalizan las células? Descríbalos.

Bibliografía

BelsheRB: *Textbook of human virology,* ed2, StLouis, 1991,Mosby.

Cann AJ: *Principies of molecular virology,* San Diego, 2001, Academic Press.

CohénJ, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, StLouis, 2004, Mosby.

Ellner PD, Neu HC: *Understanding infectious disease,* St Louis, 1992, Mosby.

Emond RT, Welsby PD, Rowland HAK: *Color atlas of infectious diseases,* ed4, StLouis, 2003, Mosby.

Evans AS, Kaslow RA: *Viral infectious of humans. Epidemiology andcontrol,* ed 4, New York, 1997, Plenum.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Gorbach SL et al: *Infectious diseases,* Philadelphia, 1997, WB Saunders.

Hart CA, Broadhead RL: *Color atlas of pediatric infectious diseases,* StLouis, 1992, Mosby.

Hart CA, Shears P: *Color atlas of medical microbiology,* London, 2004, Mosby.

Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ: *Krugman's infectious diseases of children,* ed 10, StLouis, 1998, Mosby.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principies and practice of infectious diseases,* ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

Mims CA et al: *Medical microbiology,* ed 3, Edinburgh, 2004, Mosby.

Mims CA, White DO: *Viral pathogenesis and immunology,* Oxford, England, 1984, Blackwell.

RichmanDD et al: *Clinical virology,* New York, 1997, Churchill Livingstone.

Shulman ST et al: *The biologic and clinical basis of infectious diseases,* ed 5, Philadelphia, *1997,* WB Saunders.

Stark GR et al: How cells respond to interferons, *Ann Rev Biochem* 67:227-264,1998.

Strauss JH, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

White DO, Fenner FJ: *Medical virology,* ed 4, San Diego, 1994, Academic Press.

Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR: *Principies andpractice of clinical virology,* Chichester, NY, 2000, Wiley.

Páginas web

Centers for Disease Control Health Topics A to Z: Available at www.cdc.gov/health/diseases.htm

National Center for Infectious Disease, Infectious disease information: Available at www.cdc.gov/ncidod/diseases/index.htm

National Center for Infectious Disease: Traveler's health: Available at www.cdc.gov/travel/diseases.htm

National Foundation for Infectious Diseases, fact sheets on diseases: Available at www.nfid.org/factsheets/Default.html

Virology on the Internet and specific viruses: Available at www.virology.net/garryfavwebindex.html

Virus diseases: Karolinska Library: www.mic.ki.se/Diseases/C02.html#C02.081.343

World Health Organization: Diseases and vaccines: Available at www.who.int/vaccines-diseases/index.html

World Health Organization: Infectious diseases: www.who.int/health-topics/idindex.htm



A diferencia de las bacterias, los virus son parásitos intracelulares obligados que utilizan la infraestructura biosintética de la célula anfitriona y sus enzimas para su replicación (capítulo 6). Por tanto, es mucho más difícil inhibir la replicación vírica sin provocar simultáneamente una cierta toxicidad al organismo anfitrión. La mayoría de los fármacos antivíricos se dirigen frente a enzimas codificadas por los virus o estructuras víricas que desempeñan una función clave en el proceso de replicación. La mayor parte de estos compuestos son inhibidores bioquímicos clásicos de enzimas codificadas por virus. Algunos antivíricos actúan, en realidad, estimulando las respuestas inmunitarias innatas que confieren protección al anfitrión.

A diferencia de los fármacos antibacterianos, la actividad de casi todos los fármacos antivíricos está limitada a familias concretas de virus. Se han comercializado fármacos antivíricos frente a virus que provocan una morbilidad y mortalidad significativas, a la vez que presentan objetivos razonables para la acción farmacológica (cuadro 50-1). Pero tal como ha ocurrido con los fármacos antibacterianos, también está apareciendo un fenómeno de resistencia frente a los fármacos antivíricos, lo que constituye un problema creciente debido a la elevada tasa de mutación de los virus y la larga duración del tratamiento en algunos pacientes, especialmente individuos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

Dianas de los fármacos antivíricos

Los diferentes objetivos de los fármacos antivíricos (p. ej., estructuras, enzimas o procesos importantes o esenciales para la producción de virus) se describen con relación a las etapas del ciclo de replicación vírica por ellos inhibidos. Estos objetivos y sus productos antivíricos respectivos se ofrecen en una lista en la tabla 50-1 (véase también figura 6-10).

ALTERACIÓN DELVIRUS

Los virus con envoltura son sensibles a ciertos lípidos y moléculas semejantes a los detergentes que dispersan o alteran la membrana de la envoltura, lo que impide la adquisición del virus. Nonoxinol-9, un componente semejante a un detergente en las cremas anticonceptivas, puede inactivar al virus del herpes simple (VHS) y el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) e impiden la adquisición del virus por vía sexual. Los rinovirus son sensibles a los ácidos, por lo que el ácido cítrico se puede incorporar a los, tejidos faciales con el fin de inhibir la transmisión de estos patógenos.

UNIÓN

El primer paso de la multiplicación vírica está mediado por la interacción de una proteína de unión vírica con su receptor de la superficie celular. Esta interacción se puede inhibir mediante **anticuerpos neutralizantes** que se unen y envuelven la partícula vírica, o mediante **antagonistas de los receptores.** La administración de anticuerpos específicos **(vacunación pasiva)** es la forma más antigua de terapia antivírica. Entre los antagonistas de receptores se incluyen los análogos de péptidos o de azúcares del receptor celular, o de la proteína de unión vírica que inhibe competitivamente la interacción del virus con la célula. Los antagonistas de los péptidos específicos del VIH, de glucoproteína gp120 o su receptor, la molécula CD4 de los linfocitos T, inhiben la infección y se está investigando su potencial clínico. Los polisacáridos ácidos, como el sulfato de heparano y el sulfato de dextrano, interfieren en la unión vírica, y se han sugerido para el tratamiento de la infección por VIH, VHS y otros virus.

PENETRACIÓN Y PÉRDIDA DE LA ENVOLTURA

La introducción del genoma vírico en el citoplasma de la célula anfitriona requiere la penetración y la pérdida de la

envoltura del virus. Compuestos como arildona, disoxaril, **pleconaril** y otros derivados de la **metüsoxazona** inhiben la desaparición de la envoltura de los picornavirus al introducirse en una hendidura del cañón de unión al receptor de la cápside e impedir la disociación de la misma. En los virus que llevan a cabo la penetración por medio de vesículas endocíticas, ciertos cambios conformacionales de las proteínas de unión que favorecen la fusión o bien la alteración de la membrana provocada por el entorno acídico de la vesícula pueden desencadenar el proceso de pérdida de la envoltura. Los compuestos **amantadina, rimantadina** y otras aminas hidrófobas (bases orgánicas débiles) son productos antivíricos que pueden neutralizar el pH de estos compartimentos e inhibir la pérdida de envoltura de la partícula vírica. **Tromantadina,** un derivado de amantadina, inhibe la penetración del VHS. Las aminas amantadina y rimantadina tienen una actividad más específica frente al virus de la gripe A. Estas moléculas se unen a un canal H^+ formado por la proteína M_2 vírica y lo inhiben. Sin la afluencia de H^+, las proteínas de la matriz Mi no se disocian de la nucleocápside (pérdida de envoltura), por lo que se impide el movimiento de la nucleocápside hacia el núcleo, la transcripción y la replicación. La inhibición de este canal de protones también interrumpe el metabolismo correcto de la proteína hemaglutinina al final del ciclo de la replicación. En ausencia de un canal de protones M_2 funcional, la hemaglutinina cambia su conformación y se transforma en su «forma de fusión», la cual se inactiva cuando atraviesa el entorno normalmente ácido del aparato de Golgi. La penetración y la pérdida de envoltura del VIH son inhibidas por un péptido formado por 33 aminoácidos, T20 **(enfuvirtida),** que inhibe la acción de la proteína de fusión vírica gp41.

CUADRO 50-1. Virus que se pueden tratar con fármacos antivfricos

- Virus del herpes simple
- Virus de la varicela zóster
- Citomegalovirus
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Virus de la gripe A y B
- Virus respiratorio sincitial
- Virus de la hepatitis B y C
- Papilomavirus
- Picornavirus

SÍNTESIS DE ARN

A pesar de que la síntesis de ácido ribonucleico (ARNm) es esencial para la producción del virus, no es un buen objetivo para los fármacos antivíricos. Sería difícil inhibir la síntesis del ARNm vírico sin afectar la síntesis del ARNm celular. Los virus del ácido desoxirribonucleico (ADN) utilizan las transcriptasas de la célula anfitriona para la biosíntesis del ARNm. Las poli-

TABLA 50-1. Ejemplos de dianas de fármacos antivíricos

Fase de la replicación y objetivo	Agente	Virus diana*
Unión	Análogos peptídicos de la proteína de adherencia	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (receptor gp 120 /CD4)
	Anticuerpos neutralizantes	La mayoría de virus
	Heparán y sulfato de dextrano	HIV; virus del herpes simple (VHS)
Penetración y pérdida de envoltura	Amantadina, rimantadina	Virus de la gripe A
	Tromantadina	VHS
	Arildona, disoxaril, pleconaril	Picornavirus
Transcripción	Interferón	Virus de la hepatitis A, B y C; papilomavirus
	Oligonucleótidos inversos	Papilomavirus
Síntesis proteica	Interferón	Virus de la hepatitis A, B y C; papilomavirus
Replicación del ADN (polimerasas)	Análogos de nucleósidos	Virus del herpes; VIH; virus de la hepatitis B; poxvirus, etc.
	Ácido fosfonofórmico, fosfonoacético	Virus del herpes
Biosíntesis de nucleósidos	Ribavirina	Virus respiratorio sincitial; virus de la fiebre de Lassa
Aceptores de nucleósidos (timidina cinasa)	Análogos de nucleósidos	VHS; virus de la varicela zóster
Procesamiento de las glucoproteínas	—	VIH
Ensamblaje (proteasa)	Análogos de sustratos hidrófobos	VIH
Integridad del virión	Nonoxinol-9	VIH; VHS

* Puede que algún tratamiento todavía no se haya aprobado para su uso en el ser humano.

merasas de ARN codificadas por los virus de ARN pueden no diferir en suficiente medida de las transcriptasas de la célula anfitriona para permitir la acción diferencial de los fármacos antivíricos, mientras que la velocidad tan elevada a la cual mutan los virus de ARN puede dar lugar a la generación de muchas cepas resistentes al fármaco. Los compuestos guanidina y 2-hidroxibenzilbencimidina son dos productos capaces de inhibir la síntesis del ARN de los picornavirus al unirse a su proteína 2C, la cual desempeña una función clave en la síntesis del ARN. La estructura de **ribavirina** es semejante a la de riboguanosina, por lo que inhibe la biosíntesis de nucleósidos, preparación del ARNm, y otros procesos (celulares y víricos) de gran importancia para la replicación de un gran número de virus.

El procesamiento *(splicing)* y la traducción adecuadas del ARNm vírico se pueden inhibir mediante el interferón y oligonucleótidos inversos. La **isatina P-tiosemicarbazona** induce la degradación del ARNm en las células infectadas por poxvirus, por lo que se utilizó como tratamiento frente a la viruela. La infección vírica de una célula tratada con **interferón** pone en marcha una cascada de acontecimientos bioquímicos que inhiben la replicación vírica. Específicamente se estimula la degradación del ARNm vírico y celular, y se inhibe el ensamblaje ribosómico, lo que impide la síntesis proteica y la multiplicación vírica. El interferón se describe con mayor detalle en el capítulo 14. Se ha autorizado la utilización clínica de interferón y los inductores artificiales de interferón **(Ampligén, poli rI:rC)** (papiloma, hepatitis B o C) o bien se encuentran en fase de ensayos clínicos.

REPLICACIÓN DELGENOMA

Las **polimerasas de ADN** codificadas por los virus del herpes y las **transcriptasas inversas** características del VIH y el virus de la hepatitis B *son el objetivo principal de la mayoría de fármacos antivíricos debido a su función clave en la replicación vírica y a que difieren de las enzimas de la célula anfitriona.* La mayoría de fármacos antivíricos son **análogos de nucleósidos** que presentan modificaciones de la base, el azúcar o ambos (figura 50-1). Antes de ser usados por la polimerasa, los análogos de nucleósidos deben fosforilarse para convertirse en formas trifosfato por las enzimas víricas (p. ej., timidina cinasa del VHS), las enzimas celulares, o ambas. Por ejemplo, la timidina cinasa del VHS y del virus varicela zóster (VVZ) añade el primer fosfato a la molécula de **aciclovir (ACV)** y las enzimas celulares unen los grupos fosfato restantes. Los mutantes de VHS que carecen de la actividad de la timidina cinasa son resistentes a la acción de ACV El análogo **acidotimidina** (AZT) y muchos otros análogos de nucleósidos son fosforilados por las enzimas celulares.

Los análogos de nucleósidos inhiben selectivamente las polimerasas víricas debido a que estas enzimas son menos específicas que las enzimas de la célula anfitriona. La unión de un análogo de nucleósidos con modificaciones de la base, azúcar, o ambos, es unas 100 veces más potente que la enzima de la célula anfitriona. Estos fármacos *impiden la elongación* de la cadena como consecuencia de la ausencia de un 3'-hidroxilo en el azúcar o bien *impiden el reconocimiento y el emparejamiento de bases apropiadas* como consecuencia de una modificación de las mismas (véase figura 50-1). Entre los fármacos antivíricos que provocan la terminación de la cadena de ADN por modificación de los residuos de azúcar o nucleósidos se incluyen ACV, ganciclovir (GCV), valaciclovir, penciclovir, famciclovir, adefovir, cidofovir, adenosina arabinósido (vidarabina, ara-A), zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), didesoxicitidina y didesoxiinosina. Los fármacos antivíricos que se incorporan al genoma vírico y provocan errores en la replicación (mutación) y transcripción (ARNm y proteínas inactivas), debido a una modificación de las bases del nucleósido son **5-iododesoxiuridina (idoxuridina)** y **trifluorotimidina (trifluridina).** La rápida velocidad y la gran magnitud de la incorporación de nucleótidos durante la replicación vírica hacen que la replicación vírica del ADN sea especialmente sensible a la acción de estos fármacos. Se están desarrollando otros análogos de nucleósidos para su utilización como fármacos antivíricos.

Los análogos de pirofosfatos similares a los productos de descomposición de la reacción de la polimerasa, como el ácido **fosfonofórmico (foscarnet, PFA)** y el **ácido fosfonacético,** son inhibidores clásicos de las polimerasas del virus del herpes. Compuestos como **nevirapina, delavirdina** y otros inhibidores de las transcriptasas distintos de los nucleósidos inversos se unen a sitios de la enzima diferentes del sitio del sustrato y funcionan como inhibidores no competitivos de la enzima.

Las enzimas aceptoras de desoxirribonucleótidos (p. ej., la timidina cinasa y ribonucleósido reductasa del virus del herpes) también constituyebn el objetivo de los fármacos antivíricos. La inhibición de estas enzimas reduce las concentraciones de desoxirribonucleótidos necesarias para la replicación del genoma vírico de ADN y, por tanto, la replicación vírica.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Aunque la síntesis de proteínas bacterianas es el objetivo de muchos compuestos antibacterianos, la síntesis de proteínas víricas es un objetivo poco adecuado para los fármacos antivíricos. Los virus utilizan los ribosomas y los mecanismos sintéticos de la célula anfitriona para su replicación, lo que no hace imposible llevar a cabo una inhibición selectiva. **Interferón-a (INF-a)** e **interferón-P (INF-P)** detienen el virus al favorecer la inhibición de la mayor parte de las reacciones de biosíntesis proteica celular de la célula infectada. La inhibición de la modificación postraducción de las proteínas, como la proteólisis de una poliproteína vírica, la transformación de las glucoproteínas (castanospermina, desoxinoirimicina) o su fosforilación (D609 xantato), puede inhibir la replicación vírica. Los inhibidores del procesamiento de la glucoproteína del VIH o VHS frenan la liberación de los virus y las funciones de la glucoproteína como la unión y la fusión, inhibiendo de esta forma tanto la producción como la diseminación del virus.

FIGURA 50-1. Estructura de los análogos de nucleósidos con función de fármaco antivírico. Se destacan las diferencias químicas entre el desoxlnucleósido natural y los análogos farmacológicos antivírlcos. Las flechas indican fármacos relacionados. El valaciclovir *(no representado)* es el L-valiléster del aciclovir. El famciclovir *(no representado)* es el análogo diacetil 6-desoxlanálogo del penciclovir. Ambos fármacos se metabolizan en el fármaco activo en el hígado o la pared intestinal.

ENSAMBLAJE Y LIBERACIÓN DELVIRIÓN

La proteasa del VIH es una molécula peculiar, además de ser esencial para la formación de las partículas víricas y la producción de partículas infecciosas. Para diseñar inhibidores de la proteasa del VIH, como **saquinavir, ritonavir** e **indinavir,** se han utilizado modelos moleculares asistidos por ordenador con el fin de diseñar inhibidores que encajen en el sitio activo de la enzima. Las estructuras enzimáticas se han definido mediante estudios de cristalografía por rayos X y biología molecular. Las proteasas de otros virus también constituyen el objetivo de otros fármacos antivíricos.

La **neuraminidasa del virus de la gripe** también se ha convertido en un objetivo para fármacos antivíricos. **Zanamivir y oseltamivir** actúan como inhibidores enzimáticos, y a diferencia de amantadina y rimantadina, pueden inhibir los virus de la gripe A y B. Amantadina y rimantadina también inhiben la liberación de virus de la gripe A.

ESTIMULADORES DE RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS PROTECTORAS EN ELANFITRIÓN

Los mejores compuestos antivíricos son los producidos por la respuesta inmunitaria inmune antivírica del organismo anfitrión. La estimulación o complementación de la respuesta natural constituye un abordaje eficaz para limitar o tratar las infecciones víricas. **Imiquimod, resiquimod y los oligodesoxinucleótidos CpG** pueden estimular las respuestas innatas de las células dendríticas, los macrófagos y otras células al unirse a receptores tipo *toll* para favorecer la liberación de citocinas pro-

tectoras (Thl) y la activación de las respuestas inmunitarias celulares. **Inferieron** y los inductores de interferón, como los polinucleotidos emparejados incorrectamente y el ARN bicatenario (p. ej., **Ampligén, poli rI:rC)** facilitan el tratamiento de las enfermedades crónicas causadas por el virus de la hepatitis C y los papilomavirus. Los **anticuerpos,** desarrollados de forma natural o mediante vacunación pasiva (véase capítulo 15) impiden tanto la adquisición como la diseminación del virus. Por ejemplo, la vacunación pasiva se administra tras la exposición a los virus de la rabia, la hepatitis A y la hepatitis B.

Análogos de nucleósidos

La mayoría de fármacos antivíricos aprobados por la Foocí *and Drug Administration* (FDA) estadounidense (tabla 50-2) son análogos de nucleósidos que inhiben las polimerasas víricas. Generalmente las cinasas celulares o víricas activan estos fármacos por fosforilación. La inhibición selectiva de la replicación vírica se produce porque: 1) un fármaco presenta una afinidad mayor por las polimerasas víricas de ADN que por las polimerasas celulares de ADN, o 2) un fármaco se utilizará con mayor intensidad en las células infectadas que en las no infectadas debido a la síntesis de ADN más rápida en las primeras.

ACICLOVIR, VALACICLOVIR, PENCICLOVIR YFAMCICLOVIR

El fármaco **aciclovir (acicloguanosina) y su derivado varilo,** valaciclovir, se diferencian únicamente a nivel de algunos parámetros farmacológicos. Aciclovir difiere del nucleósido guanosina debido a la presencia de una cadena lateral acíclica

TABLA 50-2. Tratamientos con fármacos antivíricos aprobados por la *Food and Drug Administration* estadounidense

Virus	Fármaco antivírico
Virus del herpes simple y virus de la varicela zóster	Aciclovir* Valaciclovir* Penciclovir Famciclovir* Yododesoxiuridina (idoxuridina)* Trifluridina
Citomegalovirus	Ganciclovir Valganciclovir Cidofovir Fosfonoformate (foscarnet)
Virus de la inmunodeficiencia humana	
Inhibidores de la transcriptasa inversa de los análogos de nucleósidos	Acidotimidina (zidovudina) Didesoxiinosina (didanosina) Didesoxicitidina (zalcitabina) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC)
Inhibidores de la transcriptasa inversa de los no nucleósidos	Nevirapina Delaviridina
Inhibidores de la proteasa	Saquinavir Ritanavir Indinavir Nelfinavir
Inhibidor de fusión	Enfuvirtide
Virus de la gripe A	Amantadina Rimantadina
Virus de la gripe A y B	Zanamivir Oseltamivir
Virus de la hepatitis B	Lamivudina Adefovirdipivoxil
Virus de la hepatitis C	Interferón-a + ribavirina
Papilomavirus	Interferón-a
Virus respiratorio sincitial, virus de la fiebre de Lassa	Ribavirina
Picornavirus	Pleconaril

* Activo también frente a virus de la varicela zóster.
[T]Sólo uso tópico.

Es interesante destacar que esta toxicidad potencial se ha utilizado como base para el desarrollo de un tratamiento antitumoral. En una aplicación, un gen de la timidina cinasa del VHS se incorporó a las células de un tumor cerebral utilizando un retrovirus como vector. El retrovirus se multiplicó solamente en las células tumorales en fase de proliferación y la timidina cinasa tan sólo se expresó en las células tumorales, haciéndolas sensibles a GCV.

CIDOFOVIRYADEFOVIR

Cidofovir y adefovir son dos análogos de nucleósidos que contienen un grupo fosfato unido al análogo del azúcar. Esta adición hace innecesaria la complicada fosforilación inicial para convertirse en un nucleótido. Los compuestos que poseen este tipo de análogo de azúcar funcionan como sustratos de las polimerasas de ADN o las transcriptasas inversas y actúan sobre un abanico más amplio de virus sensibles. Cidofovir, un análogo de la citidina, dispone de eficacia frente a las polimerasas de los virus del herpes, los poliomavirus, los papilomavirus, los adenovirus, y los poxvirus, y se ha autorizado su utilización como tratamiento de la enfermedad producida por el CMV. Adefovir y adefovir dipivoxil (un profármaco diéster) son análogos de la adenosina y se emplean como tratamiento de las infecciones por el virus de la hepatitis B.

ACIDOTIMIDINA

Desarrollado originalmente como fármaco anticancerígeno, **acidotimidina** (AZT) fue el primer tratamiento útil en las infecciones por VIH. AZT (retrovir), un nucleósido análogo de la timidina, inhibe la transcriptasa inversa del VIH (véase figura 50-1). Igual que otros nucleósidos, AZT debe someterse a una fosforilación por enzimas de la célula anfitriona. Carece del grupo 3'-hidroxilo necesario para la elongación de la cadena de ADN e impide la síntesis del ADN complementario. El efecto terapéutico selectivo de AZT procede de la sensibilidad 100 veces menor de la polimerasa de ADN de la célula anfitriona en comparación con la transcriptasa inversa del VIH.

A los individuos infectados por VIH con recuentos bajos de linfocitos T CD4 se les administra un tratamiento continuo de AZT por vía oral para evitar la progresión de la enfermedad. El tratamiento con AZT en mujeres embarazadas infectadas por VIH puede reducir la probabilidad o llegar a impedir la transmisión del virus al feto. Los efectos secundarios del AZT oscilan desde náuseas hasta mielotoxicidad potencialmente mortal.

La elevada tasa de error de la VIH polimerasa crea numerosas mutaciones y estimula el desarrollo de cepas resistentes a los fármacos antivíricos. Este problema se controla administrando un tratamiento polifarmacológico como terapia inicial l terapia antirretrovírica de gran actividad [HAART]). Para el VIH es más difícil desarrollar resistencias a múltiples fármacos con varias dianas enzimáticas. Es probable que las cepas de VIH resistentes a diversos fármacos que sean notablemente más débiles que las cepas progenitoras.

DIDESOXIINOSiNA, DIDESOXICITIDINA, ESTAVUDINA Y LAMIVUDINA

Se han aprobado otros análogos nucleósidos como fármacos anti-VIH. La **didesoxiinosina** (didanosina) es un análogo de nucleósidos que se convierte en didesoxiadenosina trifosfato (véase figura 50-1). Igual que AZT, la didesoxicitidina, la **didesoxiinosina y** la **estavudina** (dáT) carecen de un grupo 3'-hidroxilo. El azúcar modificado unido a la **Iamivudina** (2'-desoxi-3'-tiacitidina, 3TC) también inhibe la transcriptasa inversa del VIH al impedir la elongación de la cadena de ADN y la replicación de este virus. Estos fármacos están disponibles para el tratamiento del SIDA que no responde al tratamiento con AZT, o pueden administrarse combinados con AZT. Lamivudina también es activa frente a la polimerasa del virus de la hepatitis B semejante a una transcriptasa inversa.

RIBAVIRINA

El fármaco **ribavirina** es un análogo del nucleósido guanosina (véase figura 50-1), aunque se diferencia de esta en que su anillo base está incompleto y abierto. Igual que otros análogos de nucleósidos, ribavirina debe fosforilarse para disponer de actividad. El fármaco es activo *in vitro* frente a un amplio abanico de virus.

El monofosfato de ribavirina se parece al monofosfato de guanosina e inhibe la biosíntesis del nucleósidos, la formación de la cabeza del extremo del ARNm, y otros procesos importantes para la replicación de muchos virus. La ribavirina agota las reservas celulares de guanina inhibiendo la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima importante en la ruta de síntesis de la guanosina. También impide la síntesis del extremo 5' del ARNm al interfirir en la guanilación y la metilación de la base del ácido nucleico. Además, el trifosfato de ribavirina inhibe las polimerasas de ARN y estimula la hipermutación del genoma vírico. Sus múltiples puntos de acción pueden explicar la inexistencia de mutantes resistentes a la ribavirina del virus respiratorio sincitial y el virus de la gripe A.

La ribavirina se administra en forma de aerosol a los niños con bronconeumonía grave provocada por el virus respiratorio sincitial, y se puede administrar a adultos con gripe o sarampión graves. El fármaco puede ser eficaz para tratar el virus de la gripe B, así como las fiebres hemorrágicas de Lassa, del valle del Rif, de Crimea y Congo, de Corea y de Argentina, para las que se administra por vía oral o intravenosa. Ribavirina también es activa frente al virus de la hepatitis C, especialmente en combinación con INF-a.

OTROS ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

Los análogos **idoxuridina, trifluorotimidina** (véase figura 50-1) y **fluorouracilo** son análogos de la timidina. Es-

tos fármacos: 1) inhiben la biosíntesis de la timidina, un nucleótido esencial para la síntesis del ADN, o 2) sustituyen a la timidina y se incorporan al ADN vírico. Estas acciones inhiben la síntesis de virus o provocan extensas lecturas erróneas del genoma, lo que da lugar a la mutación e inactivación del virus. Estos fármacos se dirigen a células en las que se está produciendo una intensa duplicación del ADN, como es el caso de las infectadas por VHS, y protegen a las células en estado estacionario frente al daño.

La idoxuridina fue el primer fármaco anti-VHS aprobado para su uso en los individuos aunque ha sido sustituida por la trifluridina y otros productos más eficaces y menos tóxicos. El fluorouracilo es un fármaco antineoplásico que destruye las células de crecimiento rápido, aunque también se ha utilizado para el tratamiento tópico de las verrugas provocadas por los papilomavirus humanos.

La **adenina arabinósido** fue el principal fármaco anti-HSV hasta que se descubrió ACV El Ara-A es un análogo del nucleósido purina con una estructura idéntica a la adenosina, excepto porque la molécula de azúcar arabinosa se sustituye por ribosa (véase figura 50-1). Este producto se fosforila con las enzimas celulares (especialmente adenosina cinasa), incluso en las células no infectadas y, por tanto, tiene un mayor potencial de causar toxicidad que ACV. La enzima vírica es entre 6 y 12 veces más sensible que la enzima celular. Puede aparecer resistencia como resultado de la mutación de la polimerasa de ADN vírica.

Se están investigando muchos otros análogos de nucleósidos que tienen actividad antivírica para su aplicación clínica frente a los virus del herpes, virus de la hepatitis B y VIH. Estos compuestos incluyen pirimidinas modificadas como la bromovinildesoxiuridina con una base modificada, la fluoroiodoaracitosina con una base modificada, el azúcar 2-fluoroarabinosa en lugar de la ribosa, y la 2-fluorometilarauridina con el mismo azúcar modificado de la fluoroiodoaracitosina. También se han desarrollado análogos de las purinas que carecen de residuos de azúcar, o poseen residuos alternativos unidos a la base nucleosídica, en un concepto similar a ACV.

Inhibidores de la lolimerasa no nucleósidos

El **foscarnet (PFA)** y el ácido fosfonoacético (PAA) relacionado con él son compuestos sencillos que se parecen a los pirofosfatos (figura 50-3). Estos fármacos impiden la replicación vírica al fijarse al punto de unión de pirofosfatos de la polimerasa de ADN para inhibir la unión con los nucleótidos. Las moléculas de PFA y PAA no inhiben las polimerasas celulares a concentraciones farmacológicas, pero pueden provocar problemas renales y de otro tipo debido a su capacidad para quelar los iones metales divalentes (p. ej., calcio) e incorporarse a los huesos. El PFA inhibe la polimerasa de ADN de los virus del herpes y la transcriptasa inversa del VIH sin necesidad de ser fosforilado por las nucleósido cinasas (p. ej., timidina cinasa). Se ha autorizado la administración de PFA para el tratamiento de la retinitis por CMV de los pacientes aquejados de SIDA.

FIGURA 50-3. Estructuras de fármacos antivíricos no nucleósidos.

Nevirapina, delavirdina, efavirenz y otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos se unen a sitios de la enzima distintos a los que se une el sustrato. Puesto que los mecanismos de acción de estos fármacos difieren de los de los análogos de nucleósidos, el mecanismo de resistencia del VIH a estos agentes también es distinto. En consecuencia, estos fármacos pueden ser muy útiles cuando se combinan con análogos de nucleósidos para el tratamiento de la infección por el VIH.

Inhibidores de la proteasa

La estructura única de la proteasa del VIH y su función clave en la producción de una cápsula vírica funcional ha convertido a esta enzima en un buen objetivo para los fármacos antivíricos. **Saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir** y otros agentes actúan introduciéndose en el sitio activo hidrófobo de la enzima con el fin de inhibir su acción. Como sucede con otros fármacos anti-VIH, las cepas resistentes a los fármacos aparecen como consecuencia de la mutación de la proteasa. La combinación de un inhibidor de la proteasa con AZT y un segundo análogo de nucleósidos puede reducir los valores sanguíneos de VIH hasta límites indetectables. Además, es menos probable el desarrollo de resistencias frente a un «cóctel» de fármacos anti-VIH que frente a un único compuesto.

Fármacos antigripales

Amantadina y **rimantadina** son aminas antipáticas con eficacia clínica frente al virus de la gripe A, pero no frente al virus de la gripe B ni otros virus (véase figura 50-3). Estos fármacos tienen diversos efectos sobre la replicación del virus de la gripe A. Ambos compuestos son acidotróficos y se concentran en el contenido de las vesículas citoplásmicas involucradas en la entrada del virus de la gripe. Este efecto puede inhibir el cambio conformacional de la proteína hemaglutinina mediado por ácidos que facilita la fusión de la envoltura del virus con la membrana celular. Sin embargo, la especificidad por el virus de la gripe A se debe a su capacidad para unirse e inhibir el canal de protones formado por la proteína matriz M_2 de este patógeno vírico. La resistencia se debe a una alteración de la matriz M_2 o la proteína hemaglutinina.

Amantadina y rimantadina pueden ser útiles para aliviar una infección por el virus de la gripe A cuando se administran durante las 48 horas siguientes al contagio. También son útiles como tratamiento profiláctico en lugar de una vacuna. Además, amantadina constituye un tratamiento alternativo en la enfermedad de Parkinson. El principal efecto tóxico se observa en el sistema nervioso central, y algunos pacientes presentan nerviosismo, irritabilidad e insomnio.

Zanavir y **oseltamivir** inhiben el virus de la gripe A y B debido a que son inhibidores enzimáticos de la neuraminidasa de estos virus. La inhibición de la neuraminidasa permite que la hemaglutinina vírica se una al ácido siálico de otras partículas víricas para formar coágulos e impedir la liberación de los virus. Estos fármacos reducen la duración de la enfermedad cuando se administran durante las 48 horas siguientes al inicio de la infección.

Inmunomoduladores

Se han aprobado formas de interferón-a modificadas por ingeniería genética para su administración en el ser humano. Los interferones actúan uniéndose a los receptores de la superficie celular e iniciando una respuesta celular antivírica. Además, los interferones estimulan la respuesta inmunitaria y favorecen la eliminación inmunitaria de la infección vírica.

El interferón-a es activo frente a muchas infecciones víricas, incluidas las hepatitis A, B, y C, VHS, papilomavirus y rinovirus. Se ha aprobado para el tratamiento del condiloma acuminado (verrugas genitales, una presentación del papilomavirus) y la hepatitis C (en especial con ribovirina). El interferón natural origina unos síntomas similares a los de la gripe en muchas infecciones virémicas y del aparato respiratorio, y el compuesto sintético tiene efectos similares durante el tratamiento. El interferón se explica más ampliamente en el capítulo 14.

Imiquimod, un ligando de receptores tipo *MI,* estimula respuestas inmunitarias para atajar la infección vírica. Este abordaje terapéutico puede activar respuestas protectoras locales frente a los papilomavirus, los cuales suelen eludir los mecanismos de control inmunitario.

PREGUNTAS

1. Elabore un listado de las etapas de la replicación vírica que constituyan objetivos poco adecuados para los fármacos antivíricos. ¿Por qué?
2. ¿Qué virus se pueden tratar con un fármaco antivírico? Distinga los virus que se pueden tratar con un análogo de nucleósidos con actividad frente a los virus.
3. ¿A qué enzima o proteína corresponde al mutación (identifíquela) del gen que confiere resistencia a los siguientes fármacos antivíricos: ACV, ara-A, fosfonoformato, amantadina, AZT?
4. Un paciente se ha contagiado con virus de la gripe A y es el tercer día que presenta síntomas. Ha oído que existe un fármaco antigripal y pide ser tratado con él. Usted le dice que el tratamiento no es adecuado. ¿A qué productos terapéuticos se refiere el paciente, y por qué no ha querido usted aplicar el tratamiento?

Bibliografía

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectíous diseases,* ed 2, St Louis, 2004,Mosby.
De Clercq, E: fn search of a selective antiviral chemotherapy, *Clin Microbio! Rev* 10:674-693,1997.
Evans AS, Kaslow RA: *Viral infections of humans: Epidemiology and control,* ed 4, New York, 1997, Plenum Medical Books. Wilkins.
Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed *2*, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press. Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC: *Antiviral agents and human viral diseases,* ed 4, Philadelphia, 1997, Lippincott-Raven.
Hodinka RL: What clinicians need to know about antiviral drugs and viral resistance, *Infecí Dis Clin North Am* 11:945-967.
KnipeDM, Howley PM, editors: *Virology,* ed4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.
Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG: *Clinical virology,* New York, 1997, Churchill Livingstone.
Specter S, Hodinka RL, Young SA: *Clinical virology manual,* ed 3, Washington, 2000, ASM Press.
Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human diseases,* San Diego, 2002, Academic Press.



CAPÍTULO 51

Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades víricas

Se han introducido un gran número de nuevos métodos diagnósticos de laboratorio de las infecciones víricas que disponen de una mayor sensibilidad y permiten llevar a cabo una identificación más rápida de los agentes víricos obtenidos a partir de muestras clínicas. Entre ellos cabe citar los nuevos reactivos de anticuerpos para el análisis directo de las muestras y las técnicas de genética molecular para la identificación directa de genomas víricos. El aislamiento del patógeno resulta innecesario en muchos casos y se evita con el fin de minimizar el riesgo que supondría para el personal del laboratorio y otros profesionales implicados. Estos cambios han conducido a la selección de un tratamiento antivírico adecuado en un plazo temporal inferior.

La anamnesis del paciente y sus síntomas proporcionan las primeras claves para el diagnóstico de una infección vírica, a menudo tras excluir otros tipos de infección (p. ej., bacteriana, fúngica). Las pruebas víricas de laboratorio pretenden: 1) confirmar el diagnóstico identificando el agente vírico de la infección; 2) seleccionar un tratamiento antivírico adecuado; 3) definir el cuadro patológico; 4) hacer un seguimiento epidemiológico de la enfermedad, y 5) educar a médicos y pacientes.

Los métodos de laboratorio permiten llevar a cabo las siguientes tareas:

1. Descripción de los **efectos citopatológicos (ECP)** inducidos por el virus en las células.
2. Visualización de partículas víricas al microscopio electrónico.
3. Aislamiento y crecimiento del virus.
h. Detección de componentes víricos (p. ej., proteínas, enzimas, genomas).
5. Evaluación de la respuesta inmunitaria del paciente frente al virus **(serología).**

Las técnicas moleculares e inmunológicas utilizadas en muchos de estos procedimientos se describen en los capítulos 17 y 18. Los virus, antígenos víricos, genomas víricos y ECP se pueden detectar mediante el estudio directo de muestras clínicas o la proliferación del virus en células de cultivos tisulares en el laboratorio (cuadro 51-1).

Obtención de muestras

La sintomatología del paciente y sus antecedentes de viajes, la estación del año y el diagnóstico de sospecha ayudan a determinar las técnicas adecuadas para identificar a un agente vírico (tabla 51-1). Por ejemplo, las muestras de líquido cefalorraquídeo y de orina son adecuadas en pacientes que tengan síntomas de afectación del sistema nervioso central tras una parotiditis, ya que el virus que puede provocar esta enfermedad se puede aislar en estas muestras. Una encefalitis focal con localización en el lóbulo temporal precedida de cefaleas y desorientación es indicativa de una infección por el virus del herpes simple (VHS), para lo cual se determina la presencia de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) vírico por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La aparición de síntomas de meningitis durante el verano indica una etiología enterovírica, en cuyo caso se deberán tomar muestras de líquido cefalorraquídeo, torundas de garganta y muestras de heces para su análisis mediante PCR y el posible aislamiento del virus responsable de la infección.

La elección de la muestra adecuada para el cultivo vírico acostumbra a ser complicada debido a que diversos virus son capaces de producir un mismo cuadro clínico. Por ejemplo, la meningitis aséptica puede ser provocada por varios agentes víricos, por lo que puede ser necesario obtener diversos tipos de muestras para identificar al virus causante de la misma.

Las muestras se deben obtener en una etapa precoz de la fase aguda de la infección, antes de que deje de difundirse el virus. Por ejemplo, los virus respiratorios solamente se pueden diseminar durante un período comprendido entre tres y

CUADRO 51-1. Métodos de laboratorio para diagnosticar infecciones víricas

- Examen citológico
- Microscopía electrónica
- Aislamiento y cultivo del virus
- Detección de proteínas víricas (antígenos y enzimas)
- Detección de material genético vírico
- Serología

siete días, y su diseminación puede interrumpirse con anterioridad a la desaparición de los síntomas. El VHS y el virus de la varicela-zóster (VVZ) no se pueden obtener de las lesiones transcurridos más de cinco días desde la aparición de la sintomatología. Tan sólo es posible aislar un enterovirus del líquido cefalorraquídeo 2-3 días después de la aparición de las manifestaciones del sistema nervioso central. Además, el anticuerpo producido como respuesta a la infección puede impedir la detección del virus.

Cuanto menor sea el intervalo transcurrido entre la obtención de la muestra y su remisión al laboratorio, mayor será la posibilidad de aislar un virus. Los motivos son que muchos virus son lábiles y que las muestras son susceptibles de contaminación bacteriana o fúngica. La mejor forma de transportar y almacenar los virus es en hielo y en un medio especial que contenga antibióticos y proteínas, como albúmina sérica o gelatina. Cuando los virus encapsulados (p. ej., VHS, VVZ, virus de la gripe) se mantienen a temperatura ambiente o congelados a -20 °C se producen disminuciones significativas en los títulos de infección. Esto no constituye un riesgo para los virus no encapsulados (p. ej., adenovirus, enterovirus).

TABLA 51-1. Muestras para diagnóstico vírico

Virus patógenos habituales	Muestras para cultivo	Comentarios
Tracto respiratorio		
Adenovirus; virus de la gripe; enterovirus (picornavirus); rinovirus; paramixovirus; virus de la rubéola; VHS	Lavado nasal, hisopo de garganta, hisopo nasal, esputo	Los enterovirus también se eliminan por las heces
Tubo digestivo		
Reovirus; rotavirus; adenovirus; virus Norwalk; calicivirus	Heces, hisopo rectal	Las muestras se analizan por microscopía electrónica y detección de antígeno (ELISA); los virus no se cultivan
Exantema maculopapular		
Adenovirus; enterovirus (picornavirus)	Hisopo de garganta, hisopo rectal	
Virus de la rubéola; virus del sarampión	Orina	
Exantema vesicular		
Virus Coxsackie; echovirus; VHS; VVZ	Líquido de vesículas, raspado o hisopo, enterovirus en heces	El diagnóstico inicial del VHS y VVZ se puede obtener con un raspado vesicular (frotis de Tzanck)
Sistema nervioso central (meningitis aséptica, encefalitis)		
Enterovirus (picornavirus)	Heces	PCR
Arbovirus (p. ej., togavirus, bunyavirus)	Raramente se cultiva	Diagnóstico mediante análisis serológicos
Virus de la rabia	Tejido, saliva, biopsia cerebral	Diagnóstico mediante análisis de inmunofluorescencia del antígeno
VHS; CMV; virus del sarampión, virus de la parotiditis	Líquido cefalorraquídeo	PCR, se intenta el aislamiento del virus y del antígeno
Aparato urinario		
Adenovirus; CMV	Orina	El CMV se puede eliminar sin enfermedad aparente
Sangre		
VIH; virus de la leucemia de linfocitos T humana; virus de la hepatitis B, C y D	Sangre	Se hace una detección del antígeno o anticuerpo en suero (ELISA), PCR y PCR-TI

Datos tomados de Cherneskey MA et al: *Cumitech 15: Laboratory diagnosis of viral infections,* Washington, 1982, American Society for Microbiology; y de Hsiung GD: *Diagnostic virology,* New Haven, Conn, 1982, Yale Universtiy Press.

CMV, citomegalovirus; ELISA, análisis de inmunoabsorcion unida a enzimas; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PCR-TI, PCR con transcriptasa inversa; VHS, virus herpes simple; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VVZ, virus varicela zóster.

Citología

El examen citológico de las muestras permite elaborar un diagnóstico inicial rápido de las infecciones víricas que producen unos ECP característicos. Entre estos ECP observados habitualmente en las muestras tisulares o los cultivos celulares figuran modificaciones de la morfología celular, lisis celular, formación de vacuolas, sincitios (figura 51-1) y cuerpos de inclusión. Los **sincitios** son células gigantes multinucleadas formadas como consecuencia de la fusión vírica de células individuales. Los paramixovirus y los virus VHS, VVZ y VIH estimulan la formación de sincitios. Los **cuerpos de inclusión** constituyen cambios histológicos de las células provocados por componentes víricos o bien alteraciones de las estructuras celulares inducidas por los virus. Por ejemplo, los cuerpos nucleares de inclusión en ojo de buho presentes en las células de tejidos infectados por citomegalovirus (CMV) (véase figura 54-17) o en el sedimento de la orina de pacientes con una infección se identifican con facilidad. Las inclusiones de Cowdry de tipo A en las células o en los grandes sincitios (múltiples células fundidas) son un hallazgo característico en las células infectadas por VHS o VVZ (figura 51-2). La rabia se puede diagnosticar cuando se encuentran cuerpos de Negri (inclusiones del virus de la rabia) en los tejidos cerebrales (figura 51-3).

A menudo, las muestras citológicas se analizan para comprobar la presencia de antígenos víricos mediante técnicas de inmunofluorescencia o bien se detecta la presencia de genomas víricos por PCR con el fin de llevar a cabo una identificación rápida y definitiva. Estas pruebas son específicas para cada virus y se deben seleccionar conforme al diagnóstico diferencial. Los distintos métodos empleados se describen a lo largo de los párrafos siguientes.

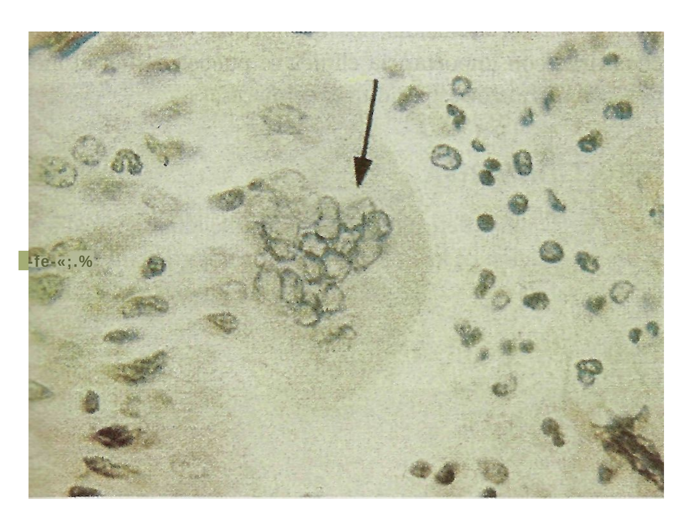


FIGURA **51-1.** Formación de sincitios provocada por el virus del sarampión. Células gigantes multinucleadas *(flecha)* visibles en un corte his-.ológíco de una biopsia pulmonar de una neumonía de células gigantes, producida por un virus del sarampión en un niño inmunodeprimido. (Tomado de: Hart C, Broadhead RL: *A color atlas ofpediatric Infectious diseases,* London, 1992, Wolfe.)

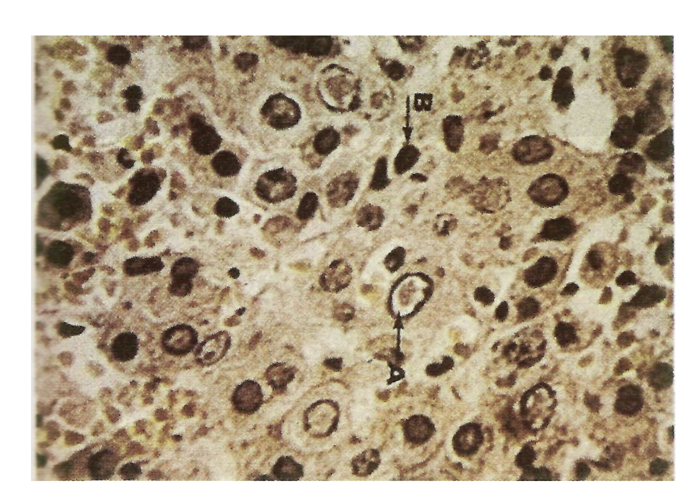


FIGURA 51-2. ECP inducido por VHS. Una muestra de biopsia de un hígado infectado por VHS muestra un cuerpo de inclusión eosinofílico de Cowdry de tipo A *(A)* rodeado de un halo y un anillo de cromatina marginal en la membrana nuclear. Una célula infectada *(B)* presenta un núcleo condensado más pequeño (picnótico). ECP, efecto citopatológico; VHS, virus del herpes simple. (Por cortesía del Dr. J.I. Pugh, St. Albans; tomado de Emond RT, Rowland HAK: *A color atlas of infectious diseases,* ed 3, London, 1995, Mosby.)



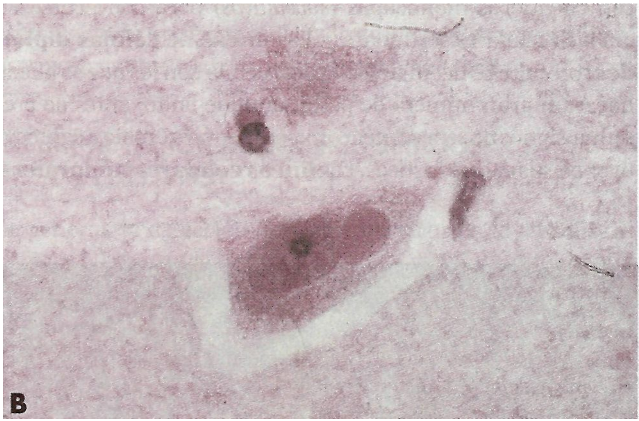


FIGURA 51-3. Cuerpos de Negri producidos por el virus de la rabia. A Un corte de cerebro de un paciente con rabia presenta cuerpos de Negri *(flecha).* B. Imagen con aumento de otra muestra de biopsia. (Imagen A tomada de Hart C, Broadhead RL: *A color atlas ofpediatríc infectious diseases,* London, 1992, Wolfe.)

Microscopía electrónica

La microscopía electrónica no es una técnica de laboratorio estándar en la clínica, si bien se puede utilizar para detectar e identificar algunos virus cuando existe un número suficiente de partículas víricas. La adición de un anticuerpo específico del virus a una muestra puede hacer que las partículas víricas se agrupen, facilitando así la detección e identificación simultáneas del virus (inmunomicroscopia electrónica). Este método es útil para la detección de los virus entéricos, como los rotavirus, que se producen en abundancia y que tienen una morfología característica. También se puede examinar si un tejido adecuadamente procesado, procedente de una biopsia o una muestra clínica, contiene estructuras víricas.

Aislr y proliferación de los virus

Los virus pueden crecer en cultivos tisulares, huevos embrionados o animales de experimentación (cuadro 51-2). A pesar de que todavía se utilizan huevos embrionados para cultivar virus para algunas vacunas (p. ej., gripe), han sido sustituidos por cultivos celulares en el aislamiento rutinario de los virus en los laboratorios clínicos. En los laboratorios clínicos rara vez se utilizan animales de experimentación para aislar virus.

CULTIVO CELULAR

Para cultivar virus se utilizan tipos específicos de células de cultivo tisular. Los cultivos de **células primarias** se obtienen por tratamiento de algún órgano animal específico con tripsina o colagenasa. Las células obtenidas con este método se cultivan en monocapa (fibroblastos o células epiteliales) o en suspensión (linfocitos) en medios artificiales complementados con suero bovino u otra fuente de factores de crecimiento. Las células primarias se pueden separar con tripsina, se diluyen y crecen en nuevas monocapas *(subcultivos)* para convertirse en cultivos celulares secundarios. Las **líneas de células diploides** son cultivos de un único tipo de célula con los que se puede hacer un gran número de pases, aunque finito, antes de presentar signos de senescencia o experimentar cambios significativos en sus características. Las **líneas celulares tumorales** y las **líneas celulares inmortalizadas,** iniciadas a partir de tumores de pacientes o por efecto de virus o compuestos químicos respectivamente, se componen de células de un solo tipc que pueden ser sometidas a pases continuos sin envejecer.

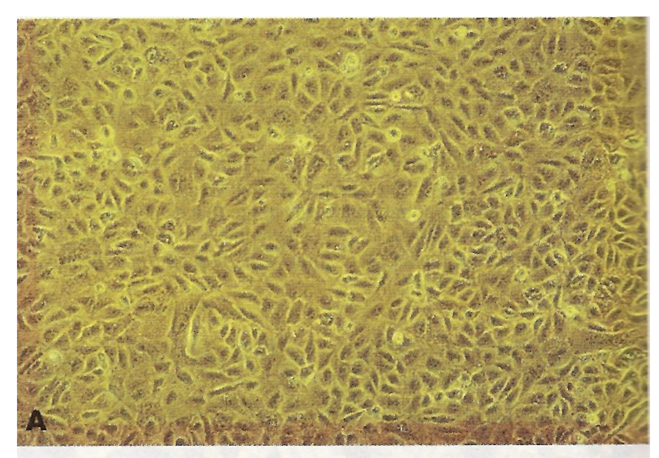
Las células primarias de riñon de mono son muy adecuadas para llevar a cabo el aislamiento del virus de la gripe. paramixovirus, muchos enterovirus y algunos adenovirus. Las células diploides fetales humanas, que generalmente son fibroblastos, permiten el crecimiento de un amplio abanico de virus (p. ej., VHS, VVZ, CMV, adenovirus, picornavirus). Laí células HEp-2, una línea continua de células epiteliales derivada de un cáncer humano, son excelentes para aislar el virus respiratorio sincitial, los adenovirus y los VHS. Muchos virus con importancia clínica se pueden aislar, al menos, con alguno de estos cultivos celulares.

CUADRO 51-2. Formas de transmisión de los virus

Personas
Animales: vacas (p. ej., vacuna de la viruela de Jenne:r), pollos, ratones, ratas, ratones lactantes
Huevos embrionados
Cultivos de órganos
Cultivos tisulares:
- Primarios
- tíneas celulares diploides
- Líneas celulares tumorales o inmortalizadas

DETECCIÓN VÍRICA

Un virus se puede detectar e identificar inicialmente mediante la observación de los ECP por él inducidos en la monocapa celular (cuadro 51-3; figura 51-4) o bien mediante técnicas



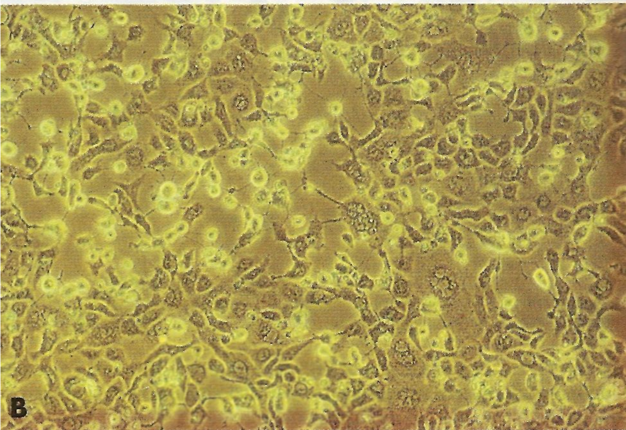


FIGURA 51-4. ECP de una infección por VHS. A. Cultivo de células Vero (estirpe celular de riñon de mono verde africano) no infectadas. B. Imagen de células Vero infectadas por VHS-1 en la que se aprecian células redondeadas, células multinucleadas y desaparición de la monocapa.

CUADRO 51-3. Efectos citopatológicos de los virus

Muerte celular:
- Redondeamiento celular
- Degeneración
- Agregación
- Pérdida de adherencia al sustrato

Cambios histológicos característicos: cuerpos de inclusión en el núcleo y en el citoplasma, marginación de la cromatina

Sincitios: células multinucleadas gigantes fruto de la fusión celular provocada por el virus

Cambios en la superficie celular:
- Expresión del antígeno vírico
- Hemadsorción (expresión de hemaglutinina)

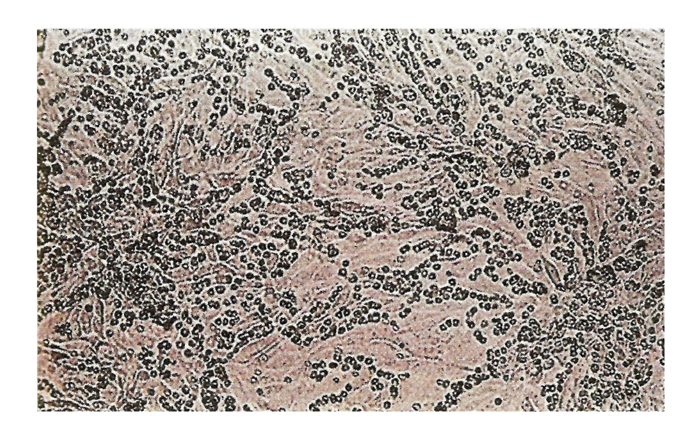


FIGURA 51-5. Hemadsorción de hematíes sobre células infectadas con virus de la gripe, virus de la parotiditis, virus paragripal o togavirus. Estos virus expresan hemaglutinina en sus superficies, que se une a hematíes de determinadas especies animales.

de inmunofluorescencia o de análisis genómico del cultivo celular infectado. Por ejemplo, un único virus infecta, se disemina, y destruye las células circundantes **(placa).** El tipo de cultivo celular, las características de los ECP y la rapidez del crecimiento vírico se pueden utilizar para identificar inicialmente muchos virus clínicamente importantes. Este planteamiento de la identificación de los virus es parecido al que se utiliza en la identificación de bacterias, que se basa en la proliferación y la morfología de las colonias en medios diferenciales selectivos.

Algunos virus crecen lentamente, no lo hacen en absoluto, o bien no provocan ningún ECP en las líneas celulares que habitualmente se utilizan en los laboratorios de virología clínica. Algunos causan enfermedades que suponen un riesgo para el personal de laboratorio. El diagnóstico de la infección por estos virus casi siempre se basa en los resultados de las pruebas serológicas o en la detección de genomas o antígenos víricos.

Las propiedades víricas características también se pueden utilizar para identificar virus que no tienen ningún ECP característico. Por ejemplo, el virus de la rubéola no causa ningún ECP, pero impide (interfiere) la multiplicación de los picornavirus en un proceso conocido como **interferencia heteróloga,** fenómeno que se puede utilizar para identificarlo. Las células infectadas por el virus de la gripe, virus paragripal, virus de la parotiditis y togavirus expresan una glucoproteína vírica (hemaglutinina) que aglutina los hematíes de determinadas especies animales en la superficie de la célula infectada **(hemadsorción)** (figura 51-5). Cuando estos virus se liberan en el medio de cultivo celular, se pueden detectar gracias a la aglutinación de los hematíes, un proceso denominado **hemaglutinación.** La cepa de virus se puede identificar por medio de anticuerpos específicos que bloquean la hemaglutinación, un proceso denominado **inhibición de la hemaglutinación (IH).** Un método innovador de detección del virus del herpes simple emplea células de cultivo tisular modificadas genéticamente que expresan el gen de la P-galactosidasa y adquieren una coloración azulada al ser infectadas por el VHS (sistema ligado a enzimas inducible por virus).

Los virus se pueden cuantificar mediante la determinación de la dilución mayor que conserva las siguientes propiedades **(título):**

1. **Dosis de cultivo tisular (DTC_{50}):** título de virus que provoca efectos citopatológicos en la mitad de las células de cultivo celular.
2. **Dosis letal (DL_{50}):** título de virus que destruye el 50% de un conjunto de animales incluidos en la prueba.
3. **Dosis infecciosa (DI_{50}):** título de virus que provoca un síntoma identificable, la formación de anticuerpos u otra respuesta en el 50% de un conjunto de animales participantes en la prueba.

El número de virus infecciosos también se puede evaluar por medio de un recuento de las placas producidas por diluciones de la muestra a la décima parte **(unidades formadoras de placas).** La proporción de partículas víricas (en la microscopía electrónica) con relación a las unidades formadoras de placas siempre es mayor de uno como consecuencia de la producción de un número elevado de partículas víricas defectuosas durante el proceso de multiplicación vírica.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS

En general, la detección de cualquier virus en los tejidos, líquido cefalorraquídeo, sangre o líquido vesicular del organismo anfitrión se puede considerar un hallazgo altamente significativo. Sin embargo, la diseminación vírica también puede estar inducida por cualquier trastorno subyacente (p. ej., otra infección, un estado de inmunosupresión, estrés) y, por tanto, puede que no guarde relación con los síntomas de la enfermedad. Algunos virus pueden eliminarse de forma intermitente sin provocar síntomas en la persona afectada, durante períodos que oscilan desde unas semanas (enterovirus en las heces) hasta muchos meses o años (VHS o CMV

CUADRO 51-4. Análisis de *proteínas y ácidos nucleicos víricos*

Proteínas;
Patrones proteínicos (electroforesis)
Actividades enzimáticas (p. ej., transcriptasa inversa)
Hemaglutinación y hemadsorción
Detección de antígenos (p. ej., fluorescencia directa e indirecta, ensayo inmunoabsorbente unido a enzimas, transferencia de Western)

Ácidos nucleicos:
Patrones de digestión con endonucleasa de restricción
Tamaño del ARN segmentado de origen vírico (electroforesis)
Hibridación del ADN del genoma *in situ* (citoquímica)
Transferencia de Southern y Northern
PCR (ADN)
Reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (ARN)
PCR a tiempo real
Cadena ramificada de ADN y otras pruebas relacionadas (ADN, ARN)

PCR, reacción en cadena de ia polimerasa.

en la bucofaringe y la vagina; adenovirus en la bucofaringe y en el tubo digestivo). Por otra parte, puede que no se pueda aislar un virus a partir de una muestra cuando la manipulación de la misma haya sido incorrecta, contenga anticuerpos neutralizantes o se haya obtenido con anterioridad al comienzo de la diseminación de las partículas víricas.

Detección de proteínas víricas

Durante la multiplicación vírica se sintetizan enzimas y otras proteínas que se pueden detectar a través de métodos bioquímicos, inmunológicos y de biología molecular (cuadro 51-4). Las proteínas víricas se pueden separar por electroforesis, y se pueden usar sus configuraciones específicas para identificar y distinguir los distintos virus. Por ejemplo, las proteínas de una célula infectada por el VHS separadas mediante electroforesis y las proteínas del virión presentan patrones diferentes en los distintos tipos y cepas de VHS-1 y VHS-2.

La detección y el análisis de las enzimas características o sus actividades permiten identificar y cuantificar virus específicos. Por ejemplo, la presencia de transcriptasa inversa en el suero o el cultivo celular indica la presencia de un retrovirus. Igualmente se puede recurrir a la hemaglutinación o hemadsorción para detectar fácilmente la hemaglutinina producida por el virus de la gripe.

Los anticuerpos se pueden utilizar como instrumentos sensibles y específicos para detectar, identificar y cuantificar virus y antígenos víricos en muestras clínicas o cultivos celulares (inmunohistoquímica). Concretamente, los anticuerpos monoclonales o monoespecíñcos son útiles para distinguir entre cepas víricas y mutaciones. Los antígenos víricos de la superficie celular o el interior de la célula se pueden detectar mediante técnicas de inmunoHuorescencia e enzimoinmunoanálisis (EIA) (figuras 18-2 y 18-3). El virus o el antígeno desprendido de las células infectadas se puede detectar mediante un análisis de **inmunoabsorción ligada a enzimoinmunoanálisis (ELISA),** radioinmunoanálisis (RÍA) y **aglutinación con látex (LA)** (véanse definiciones en el capítulo 18). Se han comercializado algunas pruebas de detección de patógenos víricos específicos.

La detección del CMV y otros virus se puede intensificar utilizando una combinación de cultivo celular y medios inmunológicos. Con este método la muestra clínica se centrifuga sobre células cultivadas en un cubreobjetos o en el fondo de un shell **vial reforzado** (tubo de cristal). Este paso aumenta la eficacia del método y acelera la progresión de la infección en las células localizadas en el cubreobjetos. A continuación, las células se analizan mediante técnicas de inmunofluorescencia **(fluorescencia directa)** o EIA de detección de antígenos víricos precoces, los cuales se pueden detectar al cabo de 24 horas en lugar de los 7 a 14 días que precisa la aparición de ECPs.

Detección de material genético vírico

La estructura del genoma y la secuencia genétice son características diferenciales de la familia, tipo y cepa de virus (véase cuadro 51-4). Los patrones electroforéticos del ácido ribonucleico (ARN) (virus de la gripe, reovirus) o las longitudes de los fragmentos de restricción resultantes de la digestión del ADN *del genoma* vírico por una endonucleasa *son* semejantes a las huellas dactilares genéticas de estos virus. Las distintas cepas de VHS-1 y VHS-2 se pueden distinguir mediante el polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción. Los nuevos métodos de detección de genomas víricos emplean sondas genéticas específicas de secuencias y métodos de amplificación del ADN semejantes a la técnica de PCR que hacen posible un análisis más rápido con un menor riesgo de infección por el patógeno vírico.

Las sondas de ADN con secuencias complementarias a regiones específicas del genoma vírico se pueden utilizar como herramientas sensibles y específicas para detectar un virus, igual que los anticuerpos. Estas sondas son capaces de detectar el virus incluso en ausencia de multiplicación vírica. El análisis de las sondas de ADN es especialmente útil para detectar virus de replicación lenta o no productivos, como el CMV y papilomavirus humano, los cuales carecen de ECP, o cuando no se puede detectar el antígeno vírico por medio de pruebas inmunológicas (véase figura 17-3). La **hibridación in situ** permite detectar secuencias genéticas víricas específicas en muestras de biopsia de tejido fijadas y permeabilizadas.

Los genomas víricos también se pueden detectar en muestras clínicas aplicando la **transferencia puntual** o de **Southern,** Con este último método, el genoma vírico o los fragmentos del genoma digeridos por una endonucleasa de

restricción y separados electroforéticamente se aplican sobre filtros de nitrocelulosa y posteriormente se detectan mediante sondas de ADN que se hibridan con ellos. El ARN vírico separado por electroforesis **(transferencia de Northern:** hibridación de sonda ARN:ADN) y aplicado sobre un filtro de nitrocelulosa se puede detectar de forma similar. Las sondas de ADN se detectan mediante métodos de autorradiografía, fluorescencia o EIA. En la actualidad se ha comercializado un amplio abanico de sondas víricas y equipos de reactivos para la detección de virus.

La detección de genomas víricos mediante **PCR, PCR con transcriptasa inversa (PCR-TI)** y otras pruebas relacionadas con las anteriores se han convertido en el instrumento principal de detección e identificación de diversos virus en un gran número de laboratorios. El uso de cebadores adecuados para PCR puede facilitar la amplificación de hasta un millón de veces de la secuencia diana en pocas horas. Esta técnica es especialmente útil para detectar secuencias latentes e integradas de virus, como retrovirus, virus del herpes, papilomavirus y otros papovavirus, así como las secuencias de virus presentes a bajas concentraciones y los virus cuyo aislamiento resulta complejo o peligroso a partir de cultivos celulares. La PCR-TI utiliza una transcriptasa inversa de origen retrovfrico para convertir el ARN vírico en ADN y permite la amplificación por PCR de las secuencias de ácido nucleico vírico. Este planteamiento fue muy útil para identificar y distinguir los hantavirus que provocaron el brote de Nuevo México (EE.UU.) en 1993.

La cuantificación de la cantidad de VIH de un paciente (carga vírica) se lleva a cabo a través de la **PCR en tiempo real.** La concentración de genoma de este virus en una muestra sérica es proporcional a la tasa de amplificación por PCR del ADN genómico.

Diversas pruebas de amplificación genómica se basan en la técnica de PCR. La **amplificación basada en la transcripción** emplea una transcriptasa inversa y cebadores específicos para secuencias víricas con el propósito de sintetizar ADN complementario (ADNc), el cual contiene también una secuencia reconocida por la polimerasa de ARN dependiente de ADN del bacteriófago T7. Una RNAsa H digiere el ARN, y la polimerasa de ARN T7 transcribe el ADN en ARN. A continuación, las nuevas secuencias de ARN participan de nuevo en la reacción para amplificar la secuencia relevante. A diferencia de lo que sucede en la prueba de PCR, estas reacciones no exigen la utilización de instrumentación especializada.

Otras técnicas de amplificación y detección genómicas son semejantes al método de ELISA. Estos abordajes emplean secuencias inmovilizadas de ADN que son complementarias para una secuencia genómica vírica relevante y permiten capturar el genoma vírico. Posteriormente se unen a otra secuencia complementaria que contiene un sistema de detección. La secuencia de ADNc se puede unir a una **cadena muy ramificada de ADN,** cada una de cuyas ramas provoca una reacción que amplifica la señal hasta alcanzar niveles detectables. Otra variación de esta técnica utiliza un anticuerpo capaz de reconocer complejos ADN-ARN con el fin de capturar híbridos formados por una sonda de ARN con el ADN vírico en un pocilio de la placa. A continuación se efectúan pruebas con anticuerpos marcados con enzimas y de ELISA con el propósito de detectar la presencia del genoma vírico. Al igual que la técnica de ELISA, estos métodos se pueden automatizar y configurar para analizar un panel de virus.

Serología vírica

La respuesta inmunitaria humoral contiene los antecedentes de cuadros infecciosos del paciente. Se utilizan estudios serológicos para identificar los virus difíciles de aislar y cultivar en cultivos celulares, así como para aquellos virus que provocan enfermedades de larga duración (véase cuadro 18-2). Las pruebas serológicas se pueden utilizar para identificar un virus y su cepa o serotipo con el fin de determinar si se trata de una enfermedad aguda o crónica y definir si la infección es de tipo primario o bien constituye una reinfección. Los datos serológicos sobre una infección vírica los proporcionan el tipo y el título de anticuerpos y la naturaleza de las dianas antigénicas. La detección del **anticuerpo inmunoglobulina (Ig)M específico del virus,** que aparece durante las primeras 2 o 3 semanas de una infección primaria generalmente indica una infección primaria reciente. La **seroconversión** está indicada por un incremento de por lo menos el cuádruple entre el título de anticuerpos del suero obtenido durante la fase aguda de la enfermedad y el obtenido por lo menos dos o tres semanas después durante la fase de convalecencia. La reinfección o la posterior recurrencia a lo largo de la vida provoca una respuesta anamnésica (secundaria o de recuerdo). Los títulos de anticuerpos pueden mantenerse altos en pacientes que padecen recurrencias frecuentes de una enfermedad (p. ej., virus del herpes).

Debido a la imprecisión inherente de los análisis serológicos basados en diluciones seriadas al doble, se necesita un aumento hasta el cuádruple del título de anticuerpos entre el suero agudo y el convaleciente para indicar seroconversión. Por ejemplo, las muestras con 512 unidades y 1023 unidades de anticuerpos generarían una señal en una dilución de 1:512, pero no en una de 1:1024, y en ambas el título se consideraría 512. Por otro lado, las muestras con 1020 y 1030 unidades no son significativamente diferentes, pero se identificarían como títulos de 512 y 1024, respectivamente.

El curso crónico de la infección también puede determinarse a partir de un perfil serológico. Concretamente, la presencia de anticuerpos frente a determinados antígenos víricos clave y sus títulos se pueden utilizar para identificar la fase de la enfermedad provocada por determinados virus. Este planteamiento es especialmente útil para el diagnóstico de las enfermedades víricas de evolución lenta (p. ej., hepatitis B, mononucleosis infecciosa producida por el virus de Epstein-Barr). En general, los primeros anticuerpos que se detec-

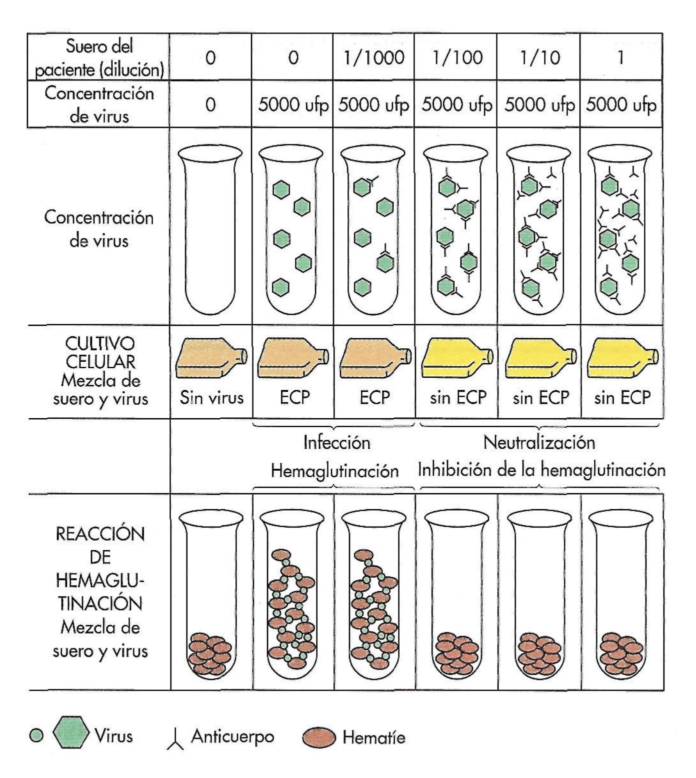


FIGURA 51-6. Análisis de neutralización, hemaglutinación e inhibición de la hemaglutinación. En el análisis presentado se incubaron diluciones 1/10 de suero con el virus. A continuación, se añadieron cantidades iguales de la mezcla a cultivos celulares o hematíes. En ausencia del anticuerpo, el virus infectó el cultivo monocapa (indicado por los ECP) y provocó la hemaglutinación (p. ej., formó una suspensión de hematíes similar a un gel). En presencia del anticuerpo, se bloqueó la infección (neutralización) y se inhibió la hemaglutinación, permitiendo que los hematíes formaran grumos. El título del anticuerpo en el suero era de 100. ufp, unidades formadoras de placa.

tan son los que van dirigidos contra los antígenos más accesibles para el sistema inmunitario (p. ej., expresados en el virión o en las superficies de las células infectadas). En una fase más avanzada de la infección, cuando las células han sido risadas por el virus infectante o por la respuesta inmunitaria celular, se detectan los anticuerpos frente a las proteínas y enzimas víricas intracelulares. Por ejemplo, los anticuerpos fabricados frente a antígenos de la envoltura y la cápside del virus de Epstein-Barr se detectan en primer lugar. Posteriormente, durante la convalecencia, se detectan anticuerpos frente a antígenos nucleares, como el antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr.

Se puede utilizar una batería o panel serológico para el análisis de diversos virus en el diagnóstico de determinadas enfermedades. Los factores epidemiológicos locales, la época del año y factores del anfitrión tales como inmunocompetencia, los antecedentes de viajes y la edad, influyen en el tipo de análisis víricos que se deben incluir en un panel. Por ejemplo, el VHS y los virus de la parotiditis, las encefalitis equinas occidental y oriental, la encefalitis de San Luis y la encefalitis de California se pueden incluir en un panel de análisis de enfermedades del sistema nervioso central.

MÉTODOS DE ANÁLISIS SEROLOGICO

Los análisis serológicos utilizados en virología se enumeran en el cuadro 18-1, y se describen con mayor detalle en el capítulo 18. Los **análisis de neutralización** e **IH** estudian los anticuerpos basándose en el reconocimiento y la unión a los virus. Los anticuerpos que recubren el virus inhiben su unión a las células indicadoras (figura 51-6). La neutralización implica que el anticuerpo inhibe la infección y los efectos citopatológicos del virus en las células del cultivo tisular. La respuesta de neutralización del anticuerpo es específica del virus y de la cepa. A menudo, la respuesta provoca la aparición de síntomas y persiste durante mucho tiempo. La IH se emplea para identificación de virus que pueden aglutinar de manera selectiva los hematíes de distintas especies animales (p. ej., pollo, cobaya, humanos). Los anticuerpos del suero impiden que una cantidad estandarizada de virus se una y aglutine los hematíes.

El análisis de fluorescencia indirecta de anticuerpos y los inmunoanálisis en fase sólida como **LA, ELISA** y **RÍA** se utilizan habitualmente para detectar y cuantificar el antígeno vírico y el anticuerpo antivírico. La prueba de ELISA se utiliza para cribar las donaciones de sangre con el fin de excluir a las personas seropositivas para los virus de la hepatitis B, la hepatitis C y el VIH. El análisis de la transferencia de Western es muy importante para confirmar la seroconversión y, por tanto, la infección por VIH. La capacidad de los anticuerpos del paciente de identificar ciertas proteínas víricas separadas mediante electroforesis, transferidas (depositadas) a un papel de filtro (p. ej., nitrocelulosa, nailon) y visualizadas por medio de un anticuerpo antihumano conjugado con una enzima confirma el diagnóstico de la infección por VIH indicada por la prueba de ELISA (figura 51-7).

LIMITACIONES DE LOS MÉTODOS SEROLÓGICOS

La presencia de un anticuerpo antivírico indica una infección previa, pero no basta para indicar cuándo se produjo la misma. El hallazgo de la IgM específica del virus, el incremento del título de anticuerpos al cuádruple entre el suero de la fase aguda y la fase convaleciente, o los perfiles de anticuerpos específicos son indicativos de infección reciente. Asimismo, en los análisis se producen resultados falsos positivos o falsos negativos que también pueden confundir el diagnóstico. Por otra parte, los anticuerpos del paciente pueden estar unidos al antígeno vírico (tal como sucede en los pacientes con hepatitis B) formando inmunocomplejos que impiden la detección del anticuerpo. Las reacciones serológicas cruzadas entre los distintos virus también pueden generar confusión con respecto a la identidad del agente infectante (p. ej., los virus paragripal y del sarampión expresan antígenos similares). A la inversa, el anticuerpo utilizado en el análisis puede ser excesivamente específico (como sucede en el caso de un gran número de anticuerpos monoclonales) y es posible que no reconozca otros virus de la misma familia y dé lugar a un resultado falso negativo (p. ej., rinovirus). Una

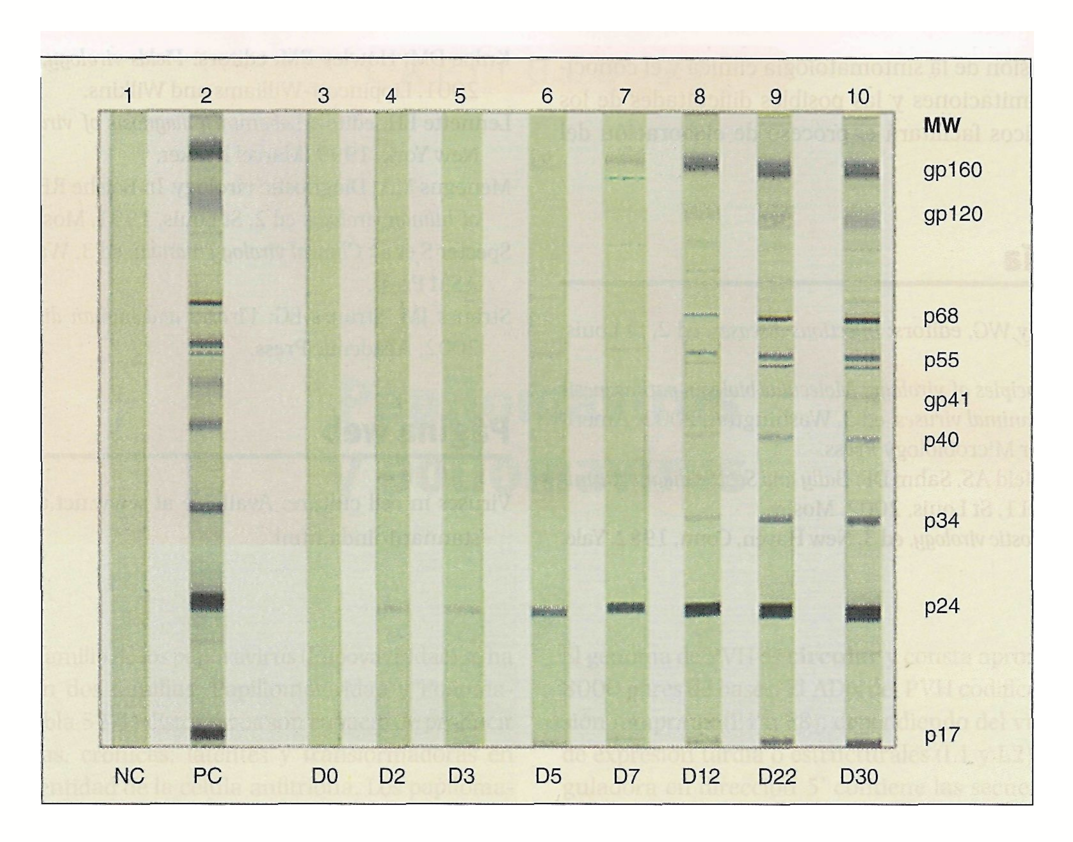
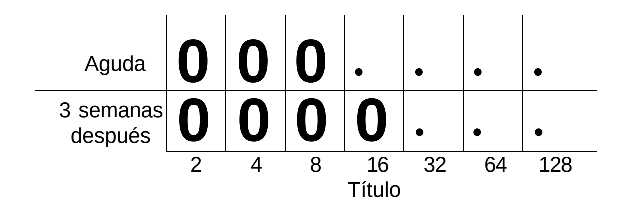


FIGURA 51-7. Análisis de transferencia de Western de antígenos y anticuerpos del VIH. Los antígenos proteicos del VIH se separan por electroforesis y se depositan sobre tiras de papel de nitrocelulosa. Las tiras se incuban con anticuerpos del paciente, se lavan para eliminar cualquier anticuerpo no unido y luego se hacen reaccionar con anticuerpo antihumano conjugado con una enzima y con sustrato cromóforo. El suero de las personas infectadas por el VIH conjuga e identifica las principales proteínas antigenicas del VIH. Estos datos ponen de manifiesto la seroconversión de un sujeto infectado por el VIH con suero obtenido los días 0 (DO) a 30 (D30) en comparación con un control positivo (CP) y un control negativo (CN). (Tomado de Kuritzkes DR: Diagnostictestfor HIVinfection and resistance assays. In Cohén J, PowderlyWG: *Infectious diseases,* ed 2,St Louis, 2004, Mosby).

PREGUNTAS

1. Se obtiene tejido cerebral durante la autopsia de un paciente que falleció de rabia. ¿Qué procedimientos se podrían utilizar para confirmar la presencia de células infectadas por el virus de la rabia en el tejido cerebral?
2. Se toma un frotis cervical para la tinción de Papanicolaou de una mujer con un papiloma vaginal (verruga). Algunos tipos de papiloma se han asociado a la aparición de un carcinoma cervical. ¿Qué método o métodos se deberían utilizar para detectar e identificar el tipo de papiloma del frotis cervical?
3. Un caso legal se resolvería si se identificase el origen de infección por VHS. Se obtiene suero y cepas víricas del paciente infectado y de dos contactos. ¿Qué métodos se podían utilizar para determinar si el paciente presenta una infección por el VHS-1 o el VHS-2? ¿Qué método se podría utilizar para comparar el tipo y la cepa de VHS procedente de cada uno de los tres sujetos?
4. Un hombre de 50 años presenta síntomas similares a los de la gripe. La imagen inferior muestra tos resultados de los análisis de inhibición de hemaglutinación (IH) con muestras de suero obtenidas cuando se manifestó la enfermedad (fase *aguda)* y 3 semanas después. En la parte superior derecha se presentan los datos de IH de la cepa actual del virus de la gripe A (H3N2). La hemaglutinación se indica mediante círculos rellenos. ¿Presenta el paciente una infección por la cepa actual de virus de la gripe A?



Un policía se pincha accidentalmente en el dedo con la aguja de la jeringa de un drogadicto. Le preocupa haber adquirido la infección por VIH. Un mes más tarde se toman muestras del policía para analizarlas. ¿Qué análisis serían adecuados para determinar si existe una infección por este virus? En este caso podría ser demasiado pronto para detectar una respuesta de anticuerpos frente al virus. ¿Qué procedimientos serían adecuados para analizar la presencia del virus o de componentes víricos?

buena comprensión de la sintomatología clínica y el conocimiento de las limitaciones y las posibles dificultades de los análisis serológicos facilitará el proceso de elaboración del diagnóstico.

Bibliografía

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectíous diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Forbes BA, Weissfeld AS, SahmDF: *Baily and Scott's diagnostic microbiology,* ed 11, St Louis, 2002, Mosby.

Hsiung GD: *Diagnostic virology,* ed 3, New Haven, Conn, 1982, Yale.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York. 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Lennette EH, editor: *Laboratory diagnosis of viral infections,* ed 3. New York, 1999, Marcel Dekker.

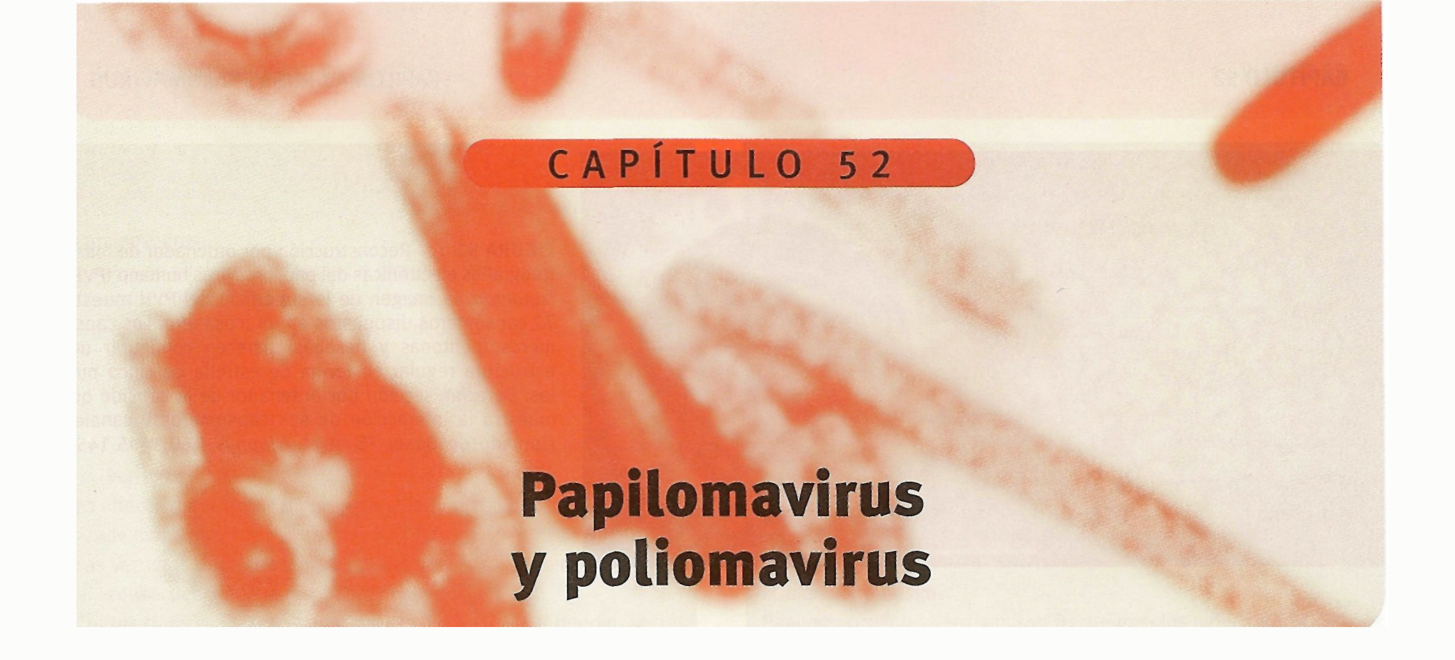
Menegus MA: Diagnostic virology. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Specter S et al: *Clinical virology manual,* ed 3, Washington, 2000. ASM Press.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human dísease,* San Diego, 2002, Academic Press.

Página web

Viruses in cell culture: Available at www.uct.ac.za/depts/mmi stannard/linda.html



CAPÍTULO 52

Papilomavirus y poliomavirus

La antigua familia de los papovavirus (Papovaviridae) se ha dividido en dos familias, Papillomaviridae y Polyomaviridae (tabla 52-1). Estos virus son capaces de producir infecciones líticas, crónicas, latentes y transformadoras en función de la identidad de la célula anñtriona. Los papilomavirus humanos (PVH) producen **verrugas,** y varios genotipos se asocian al cáncer humano (p. ej„ **carcinoma cervical).** Los virus BK y JC, pertenecientes al género Polyomaviridae, suelen provocar una infección asintomática, si bien se asocian a renopatía y **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP),** respectivamente, en los individuos inmunodeprimidos. El virus simio 40 (SV40) es el prototipo de poliomavirus.

Los papilomavirus y poliomavirus son virus pequeños no encapsulados con cápside icosaédrica y un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular bicatenario (cuadro 52-1). Codifican proteínas que estimulan la proliferación celular, lo cual facilita la replicación vírica lítica en las células permisivas, aunque puede provocar una transformación oncogénica en las no permisivas. Los poliomavirus, en especial SV40, se han estudiado detalladamente como modelo de virus oncogénicos.

Papilomavirus humano

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

La clasificación de los PVH se basa en la homología de la secuencia de ADN. Se han identificado, al menos, 100 tipos que se han clasificado en 16 grupos (A a P). Los PVH también se pueden dividir en **PVH cutáneos** o **PVH mucosos** dependiendo del tejido susceptible. Este último grupo incluye un grupo asociado al cáncer cervical. Los virus pertenecientes a grupos semejantes suelen producir tipos similares de verrugas.

La **cápside icosaédrica** del PVH presenta un diámetro comprendido entre 50 y 5 5 nm y está formada por dos proteínas estructurales que forman 72 capsómeros (figura 52-1). El genoma de PVH es **circular** y consta aproximadamente de 8000 pares de bases. El ADN del PVH codifica 7 u 8 de expresión temprana (El a E8), dependiendo del virus, y dos genes de expresión tardía o estructurales (Ll y L2). Una región reguladora en dirección 5' contiene las secuencias de control de la transcripción, la secuencia N-terminal compartida para las proteínas de expresión temprana, y el origen de la replicación. Todos los genes se localizan en una cadena (la cadena positiva) (figura 52-2).

La maquinaria de transcripción de la célula controla la replicación del PVH según determina la diferenciación de la piel o el epitelio mucoso. El virus accede a la capa de células básales a través de roturas de la piel. Los genes víricos de expresión temprana estimulan la proliferación celular, por lo que facilitan la replicación del genoma vírico por la polimerasa de ADN de la célula anfitriona cuando las células se dividen. El incremento del número de células inducido por el virus provoca el engrosamiento del estrato espinoso *(stratum spinsum)* y la capa celular basal (verruga o papiloma). A medida que la célula basal se diferencia, los factores nucleares específicos expresados en la distintas capas y tipos de piel y mucosa promueven la transcripción de los distintos genes víricos. La expresión de los genes víricos se relaciona con la expresión de queratinas específicas. Los genes de expresión tardía que codifican las proteínas estructurales se expresan únicamente en la capa superior totalmente diferenciada y el virus se ensambla en el núcleo. El virus aprovecha la maduración de las células de la piel para atravesar las capas cutáneas y desprenderse con las células muertas de la capa superior.

PATOGENIA

Los papilomavirus infectan y se replican en el epitelio escamoso de la piel **(verrugas)** y membranas mucosas **(papiloma genital, oral y conjuntival),** donde inducen la proliferación epitelial. Los tipos de PVH se caracterizan por su

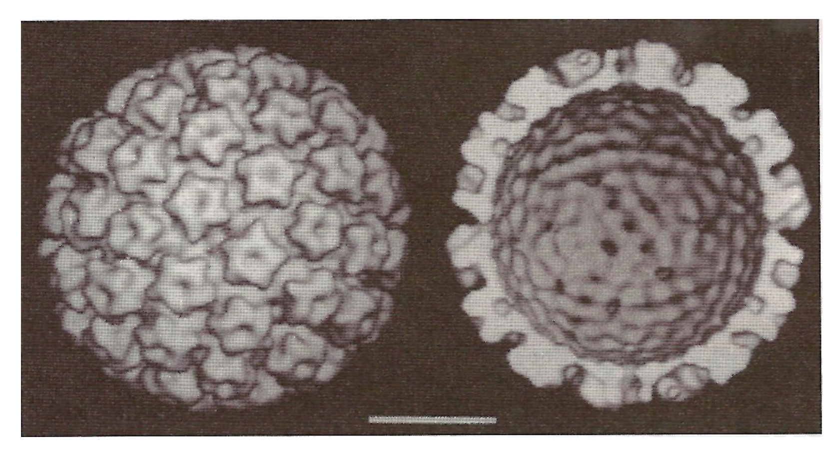


FIGURA 52-1. Reconstrucción por ordenador de microfotografías electrónicas del papilomavirus humano (PVH • *Izquierda,* la imagen de la superficie del PVH muestre 72 capsómeros dispuestos en un icosaedro. Los capsómeros (pentonas y hexonas) parecen configurar uns estructura regular en forma de estrella de cinco puntas. *Derecha,* sección por ordenador de la cápside que muestra la interacción de sus capsómeros y canales. (Tomado de Baker TS et al: *Biophys I* 60:1445-1456. 1991.)

TABLA 52-1. Papilomavirus y poliomavirus humanos y sus enfermedades

Virus	Enfermedad
Papilomavirus	Verrugas
Poliomavirus	
Virus BK	Renopatía*
Virus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva*

*La enfermedad afecta a pacientes ¡nmunodeprimidos

CUADRO 52-1. Propiedades exclusivas de los poliomavirus y papilomavirus

Pequeño virión con cápside ¡cosaédrica
El ADN circular bicatenario del genoma se replica y ensambla en el núcleo
Papilomavirus: tipos **PVH** 1 a 58+ (dependiendo del genotipo; tipos definidos por la homología del ADN, tropismo hístico y asociación a oncogenia)
Poliomavirus: SV40, **virus JC** y **virus BK**
Los virus tienen tropismos hísticos bien definidos determinados por interacciones entre el receptor y la maquinaria de transcripción en la célula
Los virus codifican proteínas que estimulan el crecimiento celular al unirse a las proteínas supresoras del crecimiento p53 y pl05RB (producto pl05 del gen del retinoblastoma). El antígeno T del poliomavirus se une a pl05RB y p53 **El antígeno E6 del papilomavirus se une a p53, mientras que el E7 lo hace a pl05RB**
Los virus provocan infecciones líticas en las células permisivas y pueden causar infecciones abortivas, persistentes o latentes o bien **inmortalizar (transformar)** a las células no permisivas

El genoma es una molécula circular bicatenaria.

La proteína se une al ADN en ori, promueve la replicación del ADN viral y presenta actividad helicasa (al igual que el antígeno T de SV40). La proteína E2 se une al ADN, colabora con la El y activa la síntesis del ARNm viral.

La oncoproteína E5 activa el receptor del FCE para estimular el crecimiento. E4 disgrega las citoqueratinas para facilitar su liberación.. Eó y E7 de PVH-1 ó y PVH-18 pueden transformarse en genes inmortalizadores; PVH-1 ó se asocia al cáncer cervical humano.

Los productos génicos Ll y L2 son proteínas estructurales (de cápside) tardías.

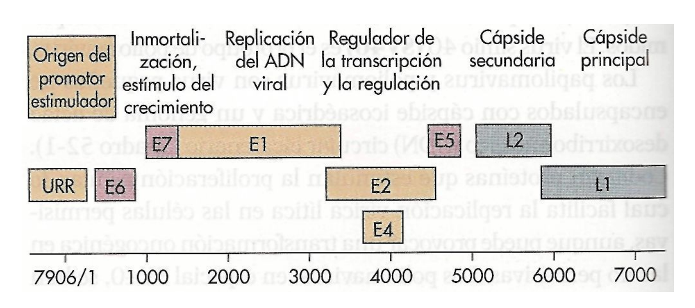


FIGURA 52-2. Genoma del papilomavirus humano del tipo 16 (PVH-16). Generalmente, el ADN es una molécula circular bicatenaria, aunque aquí se presenta de forma lineal. E6, oncogén que se une a la proteína p53 y estimula su degradación; E7, oncogén que se une a pl05RB (producto génico pl05 del gen retinoblastoma); Ll, proteína principal de la cápside; L2, proteína secundaria de la cápside; rep ori, origen de replicación; URR, región de regulación en dirección 5'. (Por cortesía de Tom Broker, Baltimore.)

notable especificidad hística y provocan distintos cuadros patológicos. La verruga se desarrolla como consecuencia del estímulo vírico de crecimiento celular y el engrosamiento de los estratos basal y espinoso, así como del granuloso. Los **coilocitos,** característicos de la infección por papilomavirus, son queratinocitos hipertrofiados con halos transparentes que rodean los núcleos arrugados. El desarrollo de la verruga suele requerir entre 3 y 4 meses. La infección vírica suele permanecer localizada y generalmente remite de forma espontánea, aunque puede recurrir (figura 52-3). Los mecanismos patogénicos del PVH aparecen resumidos en el cuadro 52-2.

La inmunidad innata y la inmunidad celular revisten importancia en el control y la resolución de la infecciones por PVH. Este virus puede suprimir o evitar las respuestas inmunitarias

CUADRO 52-2. Mecanismos patogénicos de los papilomavirus y los poliomavirus

Papilomavirus:
El virus se adquiere por **contacto directo** e infecta las células epiteliales de la piel o las membranas mucosas
El tropismo tísular y el cuadro clínico dependen del tipo de papilomavirus
El virus persiste en la capa basal y posteriormente se replica en los queratinocitos diferenciados
Los virus provocan una proliferación celular benigna que da lugar a **verrugas**
La infección por PVH está protegida de la respuesta inmunitaria y se mantiene
Las verrugas desaparecen espontáneamente, posiblemente como consecuencia de la respuesta inmunitaria
Ciertos tipos celulares se asocian a **displasia,** la cual puede tornarse **neoplásica** por acción de diversos cofactores
El ADN de determinados tipos de PVH está presente (integrado) en los cromosomas de las células tumorales

Poliomavirus (virus JC y BK):
Es probable que el virus se adquiera por vía respiratoria y se disemine porviremia hasta los riñones durante los primeros años de vida
Las infecciones son **asintomáticas**
El virus establece infecciones **persistentes y latentes** en órganos como los riñones y los pulmones
En los sujetos **inmunodeprimidos,** el virus JC se activa, se disemina hasta el cerebro y origina una leucoencefalopatía multifocal progresiva **(LMP),** una enfermedad característica de los virus lentos convencionales
En la LMP, el virus JC transforma parcialmente los astrocitos y mata los oligodendrocitos, produciendo lesiones características y zonas de desmielinización
El virus BK es ubicuo y no se asocia a ninguna enfermedad grave

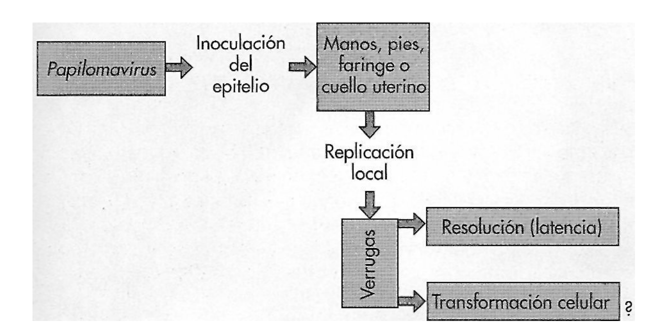


FIGURA 52-3. Progresión de la infección por el papilomavirus humano.

CUADRO 52-3. Epidemiología de los poliomavirus y los papilomavirus

Factores patogénicos/víricos:
La cápside vírica es resistente a la inactivación
El virus persiste en el anfitrión
Es probable la difusión asintomática

Transmisión:
Papilomavirus: **contacto directo, contacto sexual** (enfermedad de transmisión sexual) en determinados tipos celulares, o paso a través del canal del parto infectado en el caso de los papilomavirus laríngeos (tipos 6 y 11)
Poliomavirus: inhalación de partículas infecciosas

¿Quién corre riesgo?:
Papilomavirus: las verrugas son frecuentes; los individuos sexualmente activos tienen riesgo de contraer una infección por tipos de PVH relacionados con el cáncer oral y genital
Poliomavirus: ubicuos; las personas inmunodeprimidas corren el riesgo de padecer una leucoencefalopatía multifocal progresiva

Distribución geográfica/estacionalidad:
Estos virus se encuentran en todo el mundo.
No se ha descrito una incidencia estacional

Métodos de control:
No se dispone de ningún método de control

protectoras. Además de presentar unos niveles muy bajos de expresión de antígenos (excepto en las células de la piel diferenciadas «casi muertas»), el queratinocito constituye una localización privilegiada desde el punto de vista inmunológico para la replicación. Las respuestas inflamatorias son necesarias para activar respuestas citolíticas protectoras y favorecer la resolución de las verrugas. Los sujetos inmunodeprimidos registran un mayor número de recurrencias y manifestaciones más graves de las infecciones por papilomavirus y otros papovavirus.

Se ha estudiado detalladamente el potencial oncogénico del PVH. Se ha encontrado ADN vírico en tumores benignos y malignos, en especial en los papilomas mucosos. Los virus PVH-16 y PVH-18 originan papilomas cervicales y displasia, y *al menos un 85% de los carcinomas cervicales contiene ADN integrado de PVH. A* menudo, la rotura del genoma circular en los genes El o E2 con el propósito de favorecer la integración comporta la inactivación de los mismos, lo que impide la replicación vírica, aunque no evita la expresión de otros genes víricos, como E6 y E7. Las proteínas E6 y E7 de PVH-16 y PVH-18 se han identificado como **oncogenes** debido a su capacidad de unirse e inactivar las proteínas supresoras (supresoras de transformación) del crecimiento celular, p53 y el producto pl05 del gen del retinoblastoma (p 10 5RB). E6 se une a la proteína p5 3 y la marca para su degradación, mientras que E7 se une e inactiva pl05RB. En ausencia de estas barreras al crecimiento celular, la célula sería más vulnerable a la mutación, aberraciones cromosómicas, o la acción de un cofactor y, por tanto, daría lugar a una neoplasia.

EPIDEMIOLOGÍA

El PVH es resistente a la inactivación y se puede transmitir con los fómites, como las superficies de encimeras o muebles, suelos del cuarto de baño y toallas (cuadro 52-3). La difu-

sión asintomática puede facilitar la transmisión. La infección por PVH se adquiere: 1) por contacto directo a través de pequeñas roturas de la piel o la mucosa, 2) durante las relaciones sexuales, o 3) durante el paso del feto a través del canal del parto infectado.

Las verrugas comunes, plantares y planas son más frecuentes en los niños y adultos jóvenes. En los niños pequeños y los adultos de mediana edad pueden aparecer papilomas laríngeos.

La infección por el papilomavirus humano es posiblemente la infección de transmisión sexual más prevalente en el mundo, y ciertos tipos de PVH son frecuentes en los sujetos sexualmente activos. En EE.UU. hay aproximadamente 20 millones de individuos infectados por este PVH y cada año se registran unos 5,5 millones de nuevos casos de infección genital. El VPH aparece en el 99,7% de las neoplasias cervicales. ElPVH-16, elPVH-18, elPVH-31 y elPVH-45 son tipos de PVH de alto riesgo, y el PVH-6 y el PVH-11 son tipos de bajo riesgo de carcinoma cervical, la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres (aproximadamente 12.200 casos y 4100 muertes al año en EE.UU.). Alrededor de un 5% de los frotis cervicales teñidos con Papanicolau contiene células infectadas por PVH. Cerca de un 10% de las mujeres infectadas con los tipos de PVH de alto riesgo termina por desarrollar **displasia** cervical, un estado preneoplásico. Las relaciones sexuales con distintos compañeros, el tabaquismo, los antecedentes familiares de displasia y la inmunosupresión son los principales factores de riesgo de infección y progresión a cáncer.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las enfermedades clínicas y los tipos de PVH que los provocan se resumen en la tabla 52-2.

Verrugas

Una verruga es una proliferación benigna de resolución espontánea de la piel que termina por desaparecer con el paso del tiempo. La mayoría de las personas con una infección por el PVH presenta los tipos habituales del virus (PVH-1 a PVH-4), los cuales infectan las superficies queratinizadas, normalmente de las manos y los pies (figura 52-4). La infección inicial se produce durante la infancia o el comienzo de la adolescencia. El período de incubación hasta la aparición de una verruga puede ser de hasta 3 o 4 meses. La aparición de la verruga (de morfología abovedada, plana o plantar) depende del tipo de PVH y el punto infectado.

TABLA 52-2. Síndromes clínicos asociados a los papilomavirus

Síndrome	Tipos de PVH: Habituales	Tipos de PVH: Infrecuentes
Síndromes cutáneos		
Verrugas cutáneas		
Verruga plantar	1	2,4
Verruga común	2,4	1, 7, 26, 29
Verruga plana	3,10	27,28,41
Epidermodisplasla verruciforme	5, 8, 17, 20,36	9, 12,14,15, 19, 21-25,38,46
Síndromes mucosos		
Tumores benignos de cabeza y cuello		
Papiloma laríngeo	6, 11	-
Papiloma oral	6, 11	2,16
Papiloma conjuntival	11	-
Verrugas anogenitales		
Condiloma acuminado	6, 11	1,2, 10, 16,30, 44,45
Neoplasia intraepitelial cervical, cáncer	16,18	11,31,33,35, 42-44

Modificado de Balows A et al: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: Principies and Practice,* vol 2, New York, 1988, Springer-Verlag.)



FIGURA 52-4. Verrugas comunes con vasos trombosados (manchas negras). (Tomado de Habif TP: *Clinlcal Dermatoiogy: A color guide to diagnosis and therapy,* St Louis, 1985, Mosby.)

Tumores benignos de cabeza y cuello

Los papilomas orales aislados son los tumores epiteliales más benignos de la cavidad bucal. Se trata de estructuras pedunculadas con un tallo ñbrovascular, y cuya superficie suele tener un aspecto áspero y papilar. Pueden aparecer en individuos de cualquier grupo de edad, acostumbran a ser solitarios y rara vez recurren tras su extirpación quirúrgica. Los **papilomas laríngeos** se asocian habitualmente al PVH-6 y al PVH-11, y constituyen los tumores epiteliales benignos más frecuentes de la laringe. Los papilomas laríngeos pueden representar un riesgo de muerte en la población pediátrica debido a la posible obstrucción de las vías respiratorias. En algunas ocasiones, los papilomas se encuentran en la tráquea y los bronquios.

Verrugas anogenitales

Las verrugas genitales **(condilomas acuminados)** aparecen casi exclusivamente en el epitelio escamoso de los genitales externos y la región perianal. Alrededor de un 90% de los casos se debe a una infección por PVH-6 y PVH-11. Las lesiones anogenitales infectadas por estos tipos víricos rara vez se tornan neoplásicas en sujetos, por lo demás, sanos.

Displasia y neoplasia cervicales

En la actualidad, la infección del tracto genital por PVH se considera una enfermedad común de transmisión sexual. La infección acostumbra a ser asintomática, aunque puede producir un ligero prurito. Las verrugas genitales aparecen como verrugas blandas de coloración normal y morfología aplanada, elevada o, en ocasiones, semejante a una coliflor. Se desarrollan durante las semanas o meses posteriores a un contacto sexual con un sujeto infectado. Las modificaciones citológicas indicativas de infección por PVH **(coilocitos)** se detectan en los **frotis cervicales teñidos con Papanicolau** (frotis de Papanicolau) (figura 52-5). La infección del tracto genital femenino por los tipos PVH-16, PVH-18, PVH-31, PVH-45 y, rara vez, otros tipos de este virus, se asocia a una neoplasia cervical intraepitelial y cáncer. Las primeras alteraciones neoplásicas identificadas mediante la microscopía óptica se denominan **displasia.** Una proporción de las displasias leves comprendida entre un 40% y 70% desaparece espontáneamente.

Se cree que el cáncer cervical se desarrolla través de una serie de cambios celulares graduales, desde una neoplasia leve (neoplasia intraepitelial cervical [NIC I], pasando por una neoplasia moderada [NIC II], hasta una neoplasia grave o un carcinoma *in situ.* Esta secuencia de acontecimientos tiene lugar a lo largo de un período de uno a cuatro años. Los frotis cervicales regulares y rutinarios pueden ayudar a prevenir la enfermedad o bien favorecer la instauración de un tratamiento precoz y la curación del cáncer cervical.

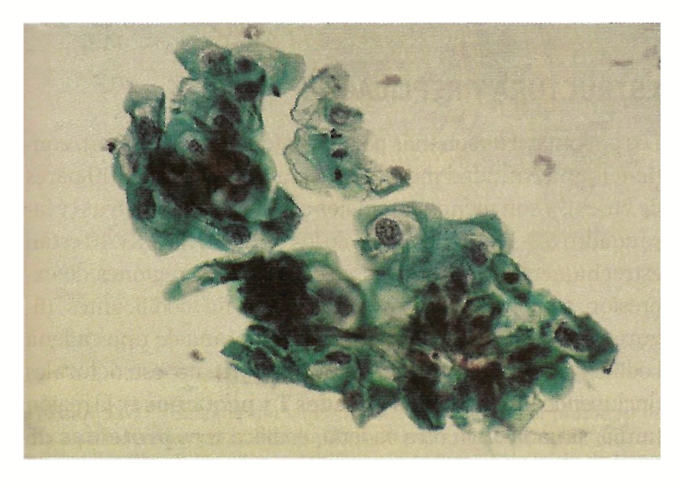


FIGURA 52-5. Tinción de Papanicolau de células epiteliales escamosas cervicovaginales exfoliadas que presentan la vacuolización citoplásmica perinuclear denominada coilocitosis (citoplasma vacuolado), la cual es característica de la infección por papilomavirus (aumento x400).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La confirmación microscópica de una verruga se basa en su aspecto histológico característico, el cual consta de hiperplasia de **células espinosas** y un exceso de producción de queratina **(hiperqueratosis)** (figura 52-6). En los frotis de Papanicolau se puede detectar la infección por papilomavirus por la presencia de células epiteliales escamosas coilocíticas (citoplasma vacuolado), las cuales tienen forma redondeada y aparecen agrupadas (tabla 52-3; véase figura 52-5). La utilización de **sondas moleculares de ADN y** la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** en muestras de frotis cervical e hísticas constituyen los métodos de elección para confirmar el diagnóstico y clasificar la infección por PVH. Los papilomavirus no crecen en los cultivos celulares y rara vez se recurre al análisis de anticuerpos frente a PVH, salvo en los trabajos experimentales.

TABLA 52-3. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por papilomavirus

Prueba	Detecta
Citología	Células collocitóticas
Análisis *in situ* de sondas de ADN*	Ácido nucleico vírico
Reacción en cadena de la polimerasa*	Ácido nucleico vírico
Hibridación de Southern	Ácido nucleico vírico
Tinción de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa	Antígenos víricos estructurales
Microscopía electrónica	Virus
Cultivo	Carente de utilidad

*Método de selección.

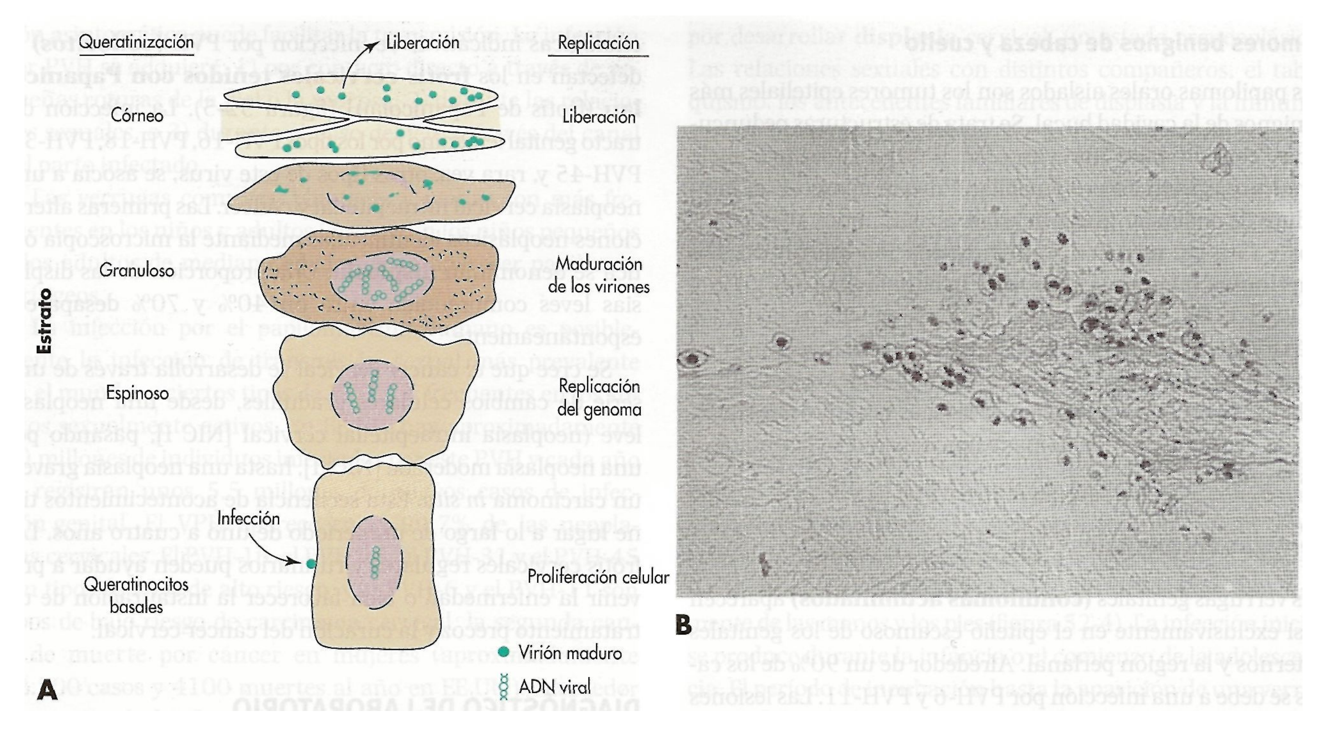


FIGURA 52-6. A. Comparación de la piel normal y un papiloma (verruga). La infección por un papilomavirus humano (PVH) estimula la proliferación de la capa basal, de modo que aumenta el número de células espinosas (acantosis). Estas alteraciones hacen que la piel aumente de espesor y promueven la producción de queratina (hiperqueratosis), por lo que se forman puntas epiteliales (papilomatosis). El virus se replica en las células granulares próximas a la capa final de queratina. B. Análisis con sondas de ADN de un condiloma anogenital inducido por PVH-6. Se localizó una sonda de ADN marcada con biotina mediante la conversión de un sustrato con avidina conjugada a peroxidasa de rábano para formar un precipitado cromógeno. Se observa la tinción oscura sobre los núcleos de las células coilocíticas. (B, tomado de Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991,Mosby.)

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las verrugas remiten espontáneamente, aunque el proceso puede requerir meses o años. Las verrugas se extirpan debido al dolor o el malestar, por motivos estéticos y para evitar su contagio a otras partes del organismo o a otros individuos. Se emplea, para ello, crioterapia quirúrgica, electrocauterización o métodos químicos (p. ej., solución de podofllina al 10%-25%), aunque las recurrencias son frecuentes. Los papilomas laríngeos pueden precisar de una extirpación quirúrgica.

Los estimuladores de las respuestas innata e inflamatoria, como **imiquimod, interferón,** e, incluso, bandas removibles, pueden favorecer una curación más rápida. La administración por vía tópica o intralesional de **cidofovir** lleva a cabo una erradicación selectiva de las células infectadas por PVH. Una nueva vacuna formada por la proteína capsídica ensamblada en partículas similares al virus ha obtenido unos resultados prometedores como profilaxis de la infección. La vacuna se administraría a niñas con anterioridad al comienzo de la actividad sexual.

En la actualidad, la mejor forma de impedir la transmisión de las verrugas es evitar entrar en contacto directo con tejido infectado. Se puede impedir la transmisión sexual del PVH mediante precauciones adecuadas (como la utilización de preservativos).

Poliomavirus

Los poliomavirus humanos **(virus BK** y **JC)** son ubicuos, aunque generalmente no producen enfermedades. Son difíciles de cultivar en cultivos celulares. En concreto, SV40, un poliomavirus de los simios, y los poliomavirus de los múridos, se han estudiado detalladamente como modelos de virus causantes de tumores, pero no se han asociado con ninguna enfermedad humana.

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

Los poliomavirus son más pequeños (diámetro, 45 mm), contienen una cantidad menor de ácidos nucleicos (5000 pares de bases), y son menos complejos que los papilomavirus (véase cuadro 52-1). Los genomas de los virus BK, JC y SV40 están estrechamente relacionados y se dividen en regiones de expresión temprana, expresión tardía y no codificantes (figura 52-7). La región de expresión temprana de una cadena codifica **proteínas T (transformación)** no estructurales (incluyendo los **antígenos grandes T y pequeños t)**; la región tardía, situada en la otra cadena, codifica **tres proteínas de la cápside vírica (VP1**, **VP2** y **VP3)** (véase cuadro 52-4). La región no codificante contiene las secuencias de origen de replicación del ADN y de control de la transcripción tanto de los genes de expresión temprana como de los de expresión tardía.

CUADRO 52-4. Proteínas de los poliomavirus

De expresión temprana:

T mayúscula: regulación de la transcripción del ARN mensajero inicial y tardío; replicación del ADN; estimulación del crecimiento celular y la transformación

t minúscula: replicación del ADN vírico

Tardías:

VP1: proteína principal de la cápside y proteína de unión vírica

VP2: proteína menor de la cápside

VP3: proteína menor de la cápside

Una vez que el virus ha entrado en el interior de la célula, su ADN se libera e introduce en el núcleo. Los genes de expresión temprana codifican los antígenos grandes T y pequeños t, unas proteínas que estimulan el crecimiento celular. La replicación vírica necesita la maquinaria de transcripción y replicación del ADN proporcionada por la célula en crecimiento. Los antígenos T de los virus SV40, JC y BK desempeñan varias funciones. Por ejemplo, el antígeno T del SV40 se une al ADN y controla la transcripción génica temprana y tardía, así como la replicación vírica. Asimismo, este antígeno se une a las dos principales proteínas supresoras del crecimiento celular, p53yp105RB para inactivarlas y estimular el crecimiento celular.

Al igual que sucede en el caso de los PVH, la replicación de los poliomavirus depende, en gran medida, de los factores de

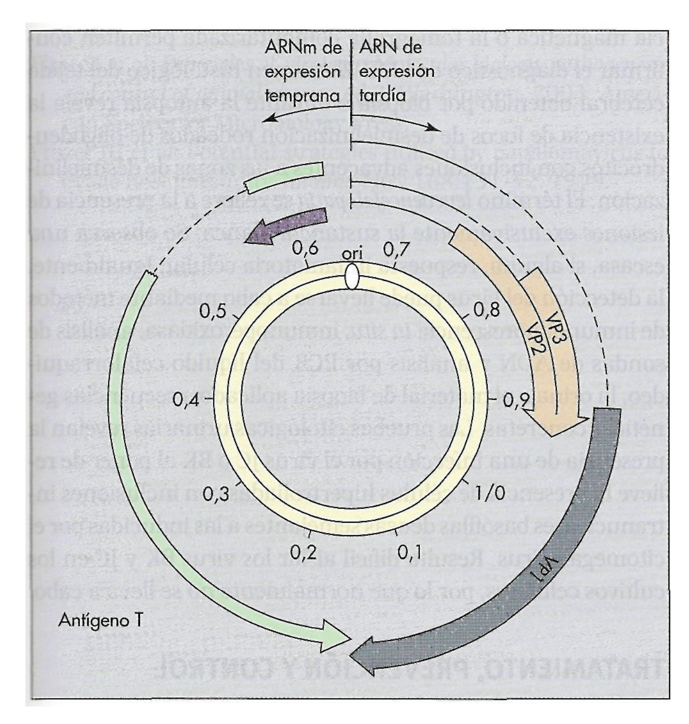


FIGURA 52-7. Genoma del virus SV40. El genoma es el prototipo de otros poliomavirus y contiene regiones de expresión temprana, tardías y no codificantes. Estas últimas contienen la secuencia de inicio de transcripción de los genes de expresión temprana y de expresión tardía y la replicación vírica *(orí).* Los ARNm de expresión temprana y de expresión tardía se procesan a partir de moléculas transcritas de mayor tamaño. (Modificado de ButelJS, Jarvis DL: *Biochem BiophysActa* 865:171-195,1986.)

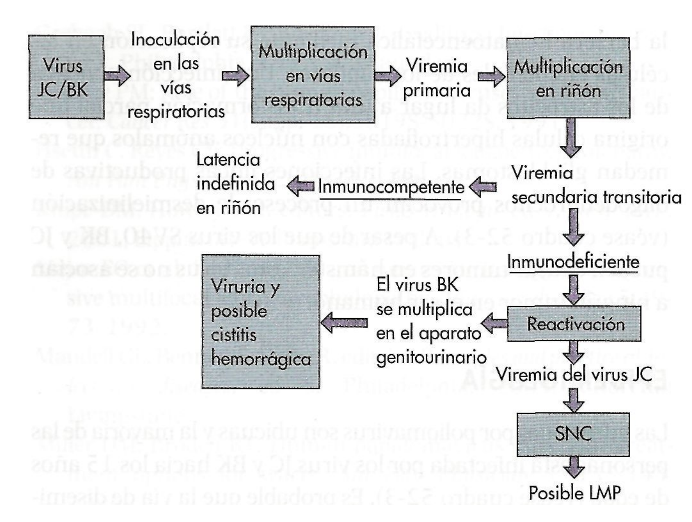


FIGURA 52-8. Mecanismos de diseminación de los poliomavirus en el interior del organismo. LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

la célula aníitriona. Las células permisivas permiten la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de expresión tardía del virus y la replicación vírica, lo cual provoca la muerte celular. No obstante, algunas células no permisivas tan sólo permiten la expresión de los genes de expresión temprana, incluido el antígeno T, lo que estimula el crecimiento celular y podría comportar la transformación oncogénica de la célula.

El genoma del poliomavirus se utiliza de forma muy eficaz. La región no codificante del genoma contiene los lugares de iniciación de los ARNm de expresión temprana y de expresión tardía, así como el origen de replicación del ADN. Las tres últimas proteínas se producen a partir de moléculas de ARNm que comparten el mismo lugar de iniciación, por lo que se procesan en tres ARNm especiales.

El ADN vírico circular se mantiene y replica en dos direcciones de forma similar a como se mantiene y replica un plásmido bacteriano. La replicación del ADN precede a la transcripción tardía del ARNm y la síntesis proteica. El virus se ensambla en el núcleo y se libera por lisis celular.

PATOGENIA

Cada poliomavirus se limita a anfitriones y tipos celulares específicos en cada uno de estos. Por ejemplo, los virus JC y BK son virus humanos que probablemente entren en el tracto respiratorio para después infectar linfocitos y el riñon con unos efectos citopatológicos mínimos. El virus BK establece una infección latente en el riñon, mientras que el JC lo hace en los ríñones, los linfocitos B y las células precursoras de monocitos. La replicación está inhibida en los sujetos inmunocompetentes.

En los pacientes inmunodeprimidos, como los aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la reactivación del virus en el riñon provoca su diseminación a través de la orina e infecciones potencialmente graves del aparato urogenital (virus BK) o viremia e infección del sistema nervioso central (virus JC) (figura 52-8). El virus JC atraviesa

la barrera hematoencefálica mediante su replicación en las células endoteliales de los capilares. Una infección abortiva de los astrocitos da lugar a una transformación parcial que origina células hipertrofiadas con núcleos anómalos que remedan glioblastomas. Las infecciones líticas productivas de oligodendrocitos provocan un proceso de desmielinización (véase cuadro 52-3). A pesar de que los virus SV40, BK y JC pueden causar tumores en hámster, estos virus no se asocian a ningún tumor en el ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por poliomavirus son ubicuas y la mayoría de las personas está infectada por los virus JC y BK hacia los 15 años de edad (véase cuadro *52-3)*. Es *probable* que la vía de diseminación tenga lugar mediante la transmisión respiratoria. Las infecciones latentes se pueden reactivar en las personas cuyo sistema inmunitario está deprimido como consecuencia del SIDA, el trasplante de órganos o la gestación. Aproximadamente un 10% de los sujetos afectados por el SIDA desarrolla leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y la enfermedad es mortal en alrededor del 90% de los casos.

Los primeros lotes de la vacuna de la polio estaban contaminados con SV40 que no se detectó en los cultivos primarios de células de mono empleados para preparar dicha vacuna. A pesar de que se vacunó a un gran número de personas con las vacunas contaminadas, no se ha descrito ningún tumor relacionado con SV40.

CUADRO 52-5. Resúmenes clínicos

Verruga: un paciente de 22 años de edad desarrolló un área redondeada escamosa cónica dura de coloración normal en el dedo índice. Su superficie es rugosa y no presenta dolor a la palpación. Por lo demás, el sujeto estaba sano y no refería ningún otro síntoma, ta verruga se trató por vía tópica a diario con ácido salicílico con el fin de erradicar tas células que albergaban al virus y eliminar la verruga

Papiloma cervical: en la exploración cervical se observó una pápula plana de gran tamaño que se tornaba blanquecina al aplicar ácido acético al 4%. El frotis de Papanicolau de esta mujer sexualmente activa de 25 años de edad reveló la presencia de células coilocíticas

Carcinoma cervical: una mujer de 32 años acudió a consulta para someterse a un frotis de Papanicolau de rutina, el cual mostró indicios de células anómalas. La biopsia puso de manifiesto un carcinoma epidermoide. El análisis por PCR del ADN celular identificó ADN del PVH-16

Leucoencefalopatía multifocal progresiva: un paciente de 42 años con SIDA se tornó olvidadizo y experimentó dificultades de habla, visión y mantenimiento del equilibro, que señalaban la existencia de lesiones en diversas localizaciones cerebrales. El trastorno evolucionó a parálisis y muerte. La autopsia revela focos de desmielinización y oligodendrocitos que contienen inclusiones únicamente en la sustancia blanca

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 52-5)

La infección primaria suele ser asintomática. Los virus BK y JC están activados en los pacientes inmunodeprimidos, como demuestra la presencia de virus en la orina de hasta un 40% de ellos. Los virus también se reactivan durante el embarazo, aunque no se ha observado ningún efecto sobre el feto.

La estenosis ureteral observada en los receptores de un trasplante renal parece asociarse al virus BK, al igual que la cistitis hemorrágica observada en los receptores de un trasplante de médula ósea. La LMP es una enfermedad desmielinizadora subaguda causada por el **virus JC** que afecta a pacientes inmunodeprimidos, como los afectados por el SIDA. Aunque se trata de un síndrome infrecuente, la incidencia de LMP está aumentando como consecuencia del incremento *del número de* personas aquejadas de *SIDA. Tal como indica* su nombre, los pacientes presentan diversos síntomas neurológicos que no se pueden atribuir a una única lesión anatómica. Se alteran el habla, la visión, la coordinación, la conciencia o cualquier combinación de estas funciones, lo que se sucede de parálisis de brazos y piernas y, finalmente, la muerte. Los sujetos a los que se diagnostica LMP sobreviven entre 1 y 4 meses, y la mayoría fallece en un plazo de dos años.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La detección de ADN vírico amplificado mediante PCR del líquido cefalorraquídeo y los indicios de lesiones en la resonancia magnética o la tomografía computarizada permiten confirmar el diagnóstico de LMP. El examen histológico del tejido cerebral obtenido por biopsia o durante la autopsia revela la existencia de focos de desmielinización rodeados de oligodendrocitos con inclusiones adyacentes a las zonas de desmielinización. El término *leucoencefalopatía* se refiere a la presencia de lesiones exclusivamente la sustancia blanca. Se observa una escasa, si alguna, respuesta inflamatoria celular. Igualmente, la detección del virus puede llevarse a cabo mediante métodos de inmunofluorescencia *in situ*, inmunoperoxidasa, análisis de sondas de ADN y análisis por PCR del líquido cefalorraquídeo, la orina o el material de biopsia aplicado a secuencias genéticas concretas. Las pruebas citológicas urinarias revelan la presencia de una infección por el virus JC o BK al poner de relieve la presencia de células hipertrofiadas con inclusiones intranucleares basófilas densas semejantes a las inducidas por el citomegalovirus. Resulta difícil aislar los virus BK y JC en los cultivos celulares, por lo que normalmente no se lleva a cabo.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No existe ningún tratamiento específico para la infección por poliomavirus aparte de la reducción de la inmunosupresión responsable de la reactivación del virus y la aparición de su sintomatología. La naturaleza ubicua de los poliomavirus y la inadecuada comprensión de sus mecanismos de transmisión hacen improbable que se pueda prevenir la infección primaria.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un carpintero de 25 años refirió la aparición de diversas pápulas hiperqueratósicas (verrugas) en la cara palmar del dedo índice. No modificaron su tamaño y tan sólo le provocaban una ligera molestia. Al cabo de un año desaparecieron espontáneamente.

1. ¿Se extenderá esta infección vírica a otras partes del organismo?
2. Tras su desaparición, ¿es probable que la infección haya remitido completamente o podría persistir en el anfitrión?
3. ¿Qué condiciones víricas, celulares y del anfitrión regulan la replicación de este virus y otros PVH?
4. ¿Cómo se identificaría el tipo de papilomavirus responsable de la infección?
5. ¿Es probable que este tipo de PVH se asocie a un cáncer humano? En caso contrario, ¿qué tipos se asocian al cáncer y qué tipos de neoplasia originan?

Bibliografía

Arthur RR et al: Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants, N *Engl } Med* 315:230-234, 1986.

Cohén T, Powderly WG, editors: *Infectíous díseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Crum CP, Barber S, Roche JK: Pathobiology of papillomavirus-related cervical diseases, *Clin Microbiol Rev* 4:270-285, 1991.

rlint SJ et al: *Principies of vírology: Molecular biology, pathogenesis and controlo/ animal viruses,* ed2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Frazer IH et al: Potential strategies utilised by papillomavirus to evadehostimmunity, *ImmunolRev* 168:131-42,1999.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors: *Infectíous diseases,* ed 2, Philadelphia, 1997, WB Saunders.

Howley PM: Role of the human papillomaviruses in human cáncer, *Cáncer Res* 51(suppl 18):5019S-5022S, 1991.

Hseuh C, Reyes CV: Progressive multifocal leukoencephalopathy, *AmFamPhysician* 37:129-132, 1988.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields vírology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Major EO et al: Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, *Clin Microbiol Rev* 5:49-73,1992.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principies andpractice of infectíous diseases,* ed 6, Philadelphia, 2004, Churchill Livingstone

Miller DM, Brodell RT: Human papillomavirus infection: Treatment options for warts, *Am Pam Physician* 53:135-143, 1996.

Morrison EA: Natural history of cervical infection with human papillomavirus, *Clin Infecí Bis* 18:172-180, 1994.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human dísease,* San Diego, 2002, Academic Press.

White DO, Fenner FJ: *Medical vírology,* ed 4, New York, 1994, Academic Press.

zür-Hausen H: Viruses in human cancers, *Science* 254:1167-1173,1991.

zür-Hausen H: Human pathogenic papillomaviruses, *Curr Top Microbiol Immunol* 186:1-274,1994.

Páginas web

Papilomavirus humano: *Centers for Dísease Control and Prevention. División of Sexually Transmitted Diseases:* información disponible en www.cdc.gov/std/HPV/

Papilomavirus: información del NIAID disponible en www. niaid.nih. gov/factsheets/stdhpv.htm



Adenovirus

Los adenovirus se aislaron por primera vez en 19 5 3 en un cultivo de células adenoides humanas. Desde entonces se han identificado aproximadamente 100 serotipos, de los cuales por lo menos 4 7 son capaces de infectar al ser humano. Todos los serotipos humanos están incluidos en un único género de la familia Adenoviridae. Basándose en los resultados de los estudios de homología del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de los patrones de hemaglutinación, los 47 serotipos se han clasificado en 6 subgrupos (A a F) (tabla 53-1). Los virus de cada subgrupo comparten muchas propiedades.

Los primeros adenovirus humanos que se identificaron, numerados del 1 a 7, son los más habituales. Los trastornos habituales provocados por los adenovirus son **infección de vías respiratorias, conjuntivitis (ojos enrojecidos), cistitis hemorrágica** y **gastroenteritis.** Algunos adenovirus presentan un potencial oncógeno en los animales y, por esta razón, han sido intensamente estudiados por los biólogos moleculares. Estos estudios han permitido descubrir muchos procesos víricos y celulares propios de las células eucariotas. Por ejemplo, el análisis genético de la proteína del axón de los adenovirus ha permitido descubrir los intrones y la splicing del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de las células eucariotas. Los adenovirus también se utilizan para obtener ADN para la terapia genética (p. ej,, fibrosis quística).

Estructura *y* replicación

Los adenovirus son virus de ADN bicatenario con un genoma compuesto por unas 36.000 pares de bases cuyo tamaño es suficiente para codificar entre 30 y 40 genes. El genoma de los adenovirus está formado por una molécula **bicatenaria lineal** de **ADN** con una **proteína terminal** (peso molecular, 55 kDa) unida por enlaces covalentes a cada extremo 5'. Los viriones son **deltaicosaedros no encapsulados** de un diámetro comprendido entre 70 y 90 nm (figura 53-1 y cuadro 53-1). La cápside consta de 240 capsómeros formados, a su vez, por hexones y pentones. Los 12 pentones localizados en cada uno de los vértices tienen una base pentona y una fibra. La **fibra** contiene las **proteínas de adherencia vírica** y puede actuar como hemaglutinina. La base pentona y las fibras son tóxicas para las células. Los pentones y las fibras también transportan antígenos específicos de tipo.

El complejo central del interior de la cápside contiene el ADN vírico y por lo menos dos proteínas principales. En el virión del adenovirus existen por lo menos 11 polipéptidos, de los cuales nueve tienen una función estructural identificada (tabla 53-2).

Un mapa del genoma de un adenovirus muestra la localización de cada gen vírico (figura 53-2). Durante el ciclo de la replicación, los genes se transcriben desde ambas cadenas de ADN en ambas direcciones en distintos momentos. Los genes de funciones relacionadas están agrupados. La mayoría de los ARN transcritos a partir del genoma del adenovirus se procesan para dar lugar a varios ARNm individuales en el núcleo. Las proteínas precoces favorecen el crecimiento celular y entre ellas se encuentra una **polimerasa de ADN** que está involucrada en la replicación del genoma. El adenovirus también codifica proteínas que inhiben las respuestas inmunitaria e inflamatoria del organismo anfitrión. Las proteínas tardías, que se sintetizan tras el inicio de la replicación del ADN, son esencialmente componentes de la cápside.

La replicación de los adenovirus se ha estudiado con detalle en cultivos de células HeLa. Un ciclo vírico dura aproximadamente de 32 a 36 horas, y produce 10.000 viriones. Los adenovirus se unen a la superficie celular a través de dos pasos. Las proteínas de la fibra vírica interaccionan con una glucoproteína perteneciente a la superfamilia proteica de las inmunoglobulinas (cada célula posee, aproximadamente, 100.000 receptores de estas fibras). Es el mismo receptor que hay en muchos virus Coxsackie B, lo que explica su nombre, receptor adenovirus Coxsackie. Algunos adenovirus utilizan la molécula de tipo I del complejo principal de histocompatibili-

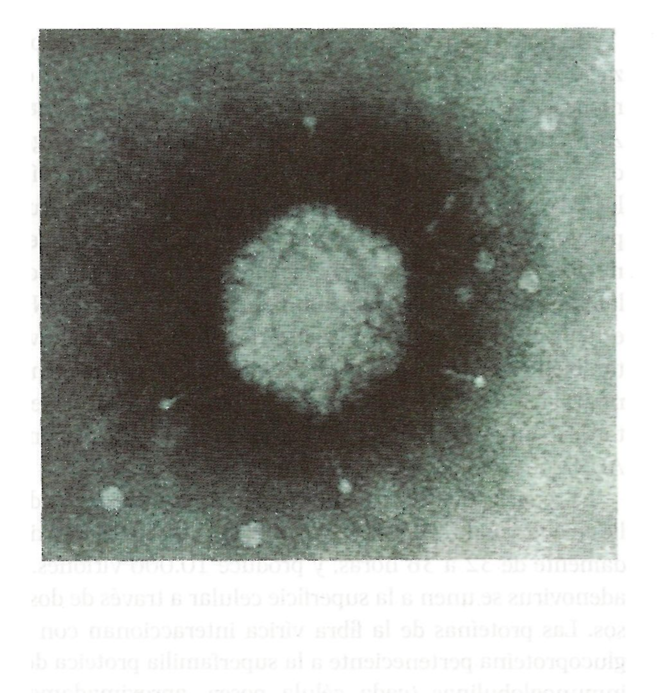
TABLA 53-1. Enfermedades provocadas por los adenovirus

Enfermedad	Población de pacientes
Enfermedades respiratorias	
Infección febril e indiferenciada de las vías respiratorias superiores	Lactantes, niños pequeños
Fiebre faringoconjuntival	Niños, adultos
Enfermedad respiratoria aguda	Personal militar
Síndrome del tipo tos ferina	Lactantes, niños pequeños
Neumonía	Lactantes, niños pequeños; personal militar; pacientes inmunodeficientes
Otras enfermedades	
Cistitis hemorrágica aguda	Niños; receptores de trasplante de médula ósea
Queratoconjuntivitis epidémica	Cualquier edad; receptores de trasplantes renales
Gastroenteritis	Lactantes, niños pequeños
Hepatitis	Receptores de trasplantes hepáticos; otros pacientes inmunodeficientes
Meningoencefalitis	Niños; pacientes inmunodeficientes

dad (CPH) como receptor. A continuación, la base pentona interacciona con una α_v integrina para estimular la internalización por endocitosis mediada por receptores en una vesícula recubierta de clatrina. El virus lisa la vesícula endosómica y la cápside transmite el genoma de ADN al núcleo. La pentona y las proteínas de la fibra de la cápside son tóxicas para la célula y pueden inhibir la síntesis macromolecular en la misma.

CUADRO 53-1. Características propias de los adenovirus

- La cápsula **deltaicosaédrica desnuda** tiene fibras (proteínas de adherencia vírica) en los vértices
- **El genoma lineal bicatenario tiene proteínas terminales 5'**
- La síntesis de la polimerasa vírica de ADN activa el desplazamiento de la transcripción de los genes tempranos hacia la transcripción de los genes tardíos
- El virus codifica proteínas para estimular la síntesis de ARN mensajeros y ADN, incluyendo su propia **ADN polimerasa**
- Los adenovirus humanos se clasifican en los grupos A a F, basándose en las homologías de ADN y el serotipo (más de 42 tipos)
- El serotipo se debe principalmente a diferencias en el pentón base y la proteína de la fibra, que determinan la naturaleza del tropismo tisular y de la enfermedad
- El virus provoca infecciones **líticas, persistentes y latentes** en los humanos, y algunas cepas pueden **inmortalizar algunas células animales**



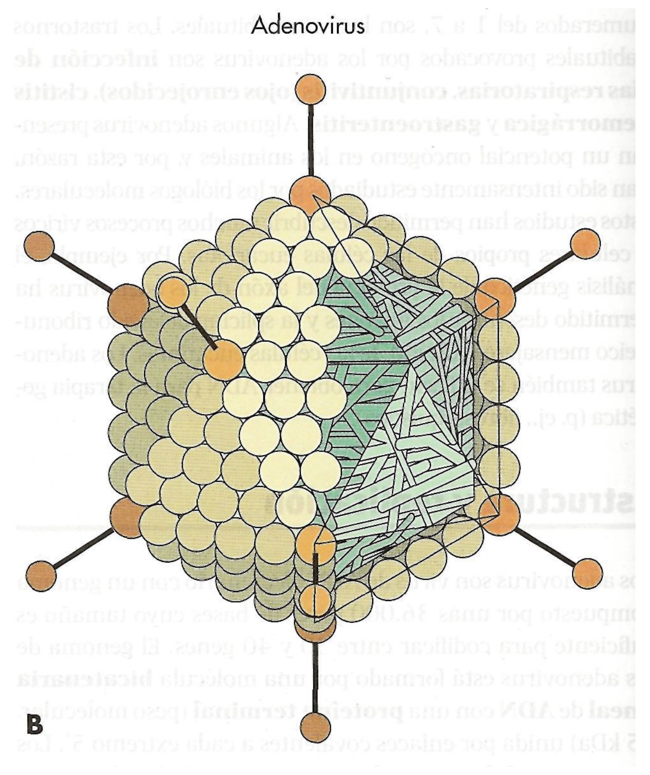


FIGURA 53-1. **A.** Microfotografía electrónica de un virión de adenovirus con fibras. B. Modelo de un virión de adenovirus con fibras. (A, tomado de Valentine RC, Pereira HG: *J Mol Biol,* 13:13-20,1965; B, tomado de Armstrong D, Cohén). *Infectious diseases.* St Louis, 1999, Mosby.)

TABLA 53-2. Proteínas mayores de los adenoviru;

Gen	Número	Peso molecular (kOa2)	Función
E1A*			Activa la transcripción genética vírica Se une al supresor del crecimiento celular: el pl05RB estimula la transformación Altera el crecimiento celular Inhibe la activación de los elementos de respuesta del interferón
E1B			Se une al supresor de crecimiento celular: p53 estimula la transformación Inhibe la apoptosis
E2			Activa algunos promotores Proteína terminal en el ADN De ADN polimerasa
E3			Impide la inflamación por el factor de necrosis tumoral alfa (TFN-ct)
E4			Limita el efecto citopatológico del virus
AVARN			Inhibe la respuesta del interferón
Cápside			
	II	120	Contiene el antígeno de familia y algunos antígenos de serotipo
	III	85	Proteína de la base pentón Tóxico para las células de los cultivos tisulares
	IV	62	Fibra Responsable de la adhesión y la hemaglutinación; contiene algunos antígenos de serotipo
	VI	24	Proteínas asociadas al hexón
	VIII	13	Proteínas asociadas al pentón
	IX	12	
	IIIa	66	
Núcleo			
	V	48	Proteína nuclear 1: proteína de unión al ADN
	Vil	18	Proteína nuclear 2: proteína de unión al ADN

AV, asociado al virus; E, inicial; RB, producto genético del retinoblastoma.
* Los genes iniciales codifican diversos ARN mensajeros y proteínas mediante diversos patrones de corte y empalme.

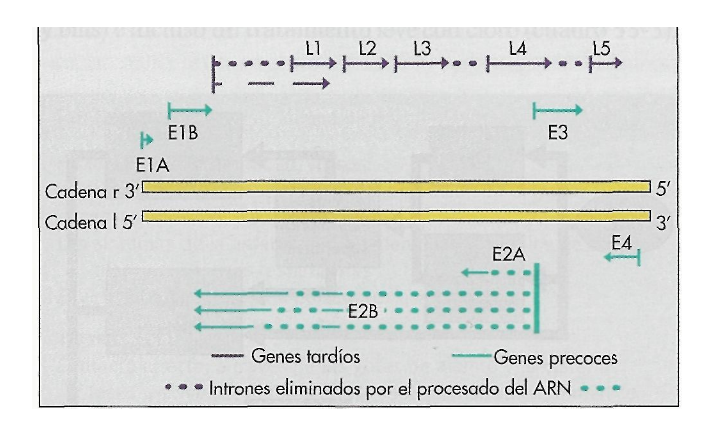


FIGURA 53-2. Mapa simplificado del genoma del adenovirus de tipo 2. Los genes se transcriben desde ambas cadenas (l y r) en direcciones opuestas. Los genomas precoces se transcriben a partir de cuatro secuencias promotoras y generan diversos ARN mensajeros. Los patrones alternativos de corte y empalme de las transcripciones del ARN primarios producen un amplio repertorio de proteínas víricas. A modo de ejemplo se presenta solamente el patrón de corte y empalme de la transcripción E2. Todos los genes tardíos se transcriben a partir de una secuencia promotora. E, proteína precoz; L, proteína tardía. (Modificado de Jawetz E et al, editors: *Review of medical microbiotogy,* ed 17, Norwalk, Conn, 1987, Appleton & Lange.)

Los fenómenos iniciales de transcripción llevan a la formación de productos genéticos que pueden estimular el crecimiento celular y la replicación del ADN vírico. Como en el caso de los papovavirus, algunos ARNm de los adenovirus comparten un mismo promotor y secuencias iniciales, pero son elaborados por corte y empalme de distintos intrones. La transcripción de los genes iniciales El, el procesamiento de la molécula transcrita primaria (reparación de intrones para dar lugar a tres ARNm) y la traducción de la proteína del **transactivador El A** precoz son necesarios para la transcripción de otras proteínas precoces. Entre estas proteínas precoces se encuentran otras proteínas de unión al ADN, la polimerasa de ADN y las proteínas que permiten al virus evitar la respuesta inmunitaria. La proteína **El** A también constituye un oncogén, y junto a la proteína **E1B** estimula el crecimiento celular al unirse a las proteínas supresoras del crecimiento celular **pl05RB** (producto del gen del retinoblastoma pl05RB) y **p53** (E1B). En las células permisivas, la estimulación de la división celular facilita la transcripción y la replicación del genoma, y el proceso de replicación vírica comporta la destrucción de la célula. En las células no permisivas, el virus pasa a un estado de latencia y su genoma permanece en el núcleo. En las células de roedor, la El A y la E1B

pueden estimular la proliferación celular sin provocar la muerte de las células y, por tanto, pueden producir una transformación oncogénica de la célula.

La replicación del ADN vírico tiene lugar en el núcleo y está mediada por una polimerasa de ADN de origen vírico. La polimerasa utiliza una proteína vírica de 5 5 kDa (proteína terminal) unida a un monofosfato de citosina como cebador para el comienzo de la replicación de ambas cadenas del ADN. La proteína terminal permanece unida a la molécula de ADN.

La transcripción genética tardía se pone en marcha cuando ha finalizado el proceso de replicación del ADN. La mayoría de las moléculas de ARNm tardío se generan a partir de la transcripción de un transcrito de ARN primario de gran tamaño (83% del genoma) codificado por la cadena derecha del genoma, el cual es procesado para formar cada una de las moléculas de ARNm.

Las proteínas de la cápside se elaboran en el citoplasma y luego se transportan hacia el núcleo para ensamblar el virus. En primer lugar se ensamblan las procápsides vacías y a continuación se introducen en la cápside a través de un orificio en uno de los vértices el ADN vírico y las proteínas nucleares. Los procesos de replicación y de ensamblaje son ineficaces y tienden a tener errores; solamente se elabora una unidad infecciosa por cada 11 a 2300 partículas. El ADN, proteínas y numerosas partículas defectuosas se acumulan en cuerpos de inclusión nuclear. El virus permanece en la célula y es liberado cuando esta degenera y se lisa.

Patogenia e inmunidad

Los adenovirus son capaces de producir infecciones líticas (p. ej., células mucoepiteliales), latentes (p. ej., células linfoides y adenoides), y transformadoras (hámster, pero no en el ser humano). Estos virus infectan las células epiteliales que tapizan la bucofaringe, así como los órganos respiratorios y entéricos (cuadro 53-2). Las proteínas de la fibra vírica determinan la especificidad de la célula diana. La actividad tóxica de la pentona puede dar lugar a una inhibición del transporte celular del ARNm y de la síntesis proteica, redondeamiento de la célula y lesiones tisulares.

CUADRO 53-2. Mecanismos patogénicos de los adenovirus

- El virus se transmite por **gotas respiratorias, contacto directo** o **vía feco-oral,** dando lugar a una infección faríngea. Los dedos transmiten los virus a los ojos
- El virus infecta las **células mucoepiteliales** de las vías respiratorias, tubo digestivo y conjuntiva o córnea, provocando lesiones celulares directamente
- La enfermedad está determinada por el tropismo tisular del grupo específico o serotipo de la cepa vírica
- El virus **permanece** en el tejido linfoide (p. ej., amígdalas, adenoides, placas de Peyer)
- Los **anticuerpos** son importantes tanto para profilaxis como para la resolución de la enfermedad

La característica histológica de la infección por adenovirus es la presencia de una inclusión intranuclear central densa en el interior de una célula epitelial infectada y formada por ADN y proteínas víricas (figura 53-3). Estas inclusiones pueden parecerse a las que se observan en las células infectadas por citomegalovirus, pero los adenovirus no provocan dilatación celular (citomegalia). En el punto de infección se observan infiltrados celulares mononucleares y necrosis de células epiteliales.

La viremia puede ser la consecuencia de una replicación local del virus con la consiguiente difusión hacia los órganos viscerales (figura 53-4). Esta diseminación tiene más probabilidades de suceder en pacientes inmunodeprimidos que en sujetos inmunocompetentes. El virus tiene tendencia a pasar

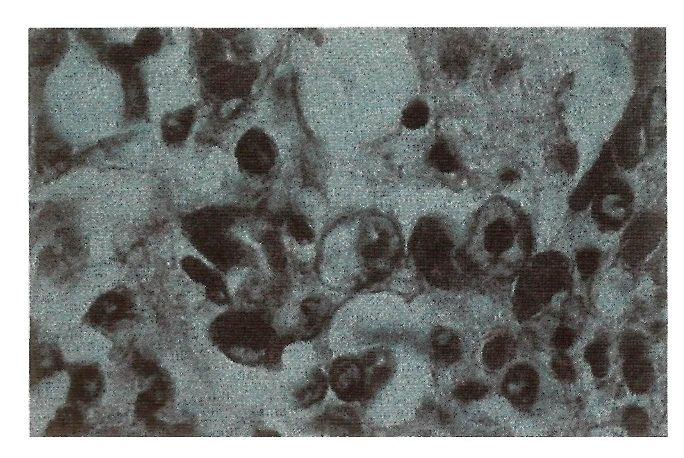


FIGURA 53-3. Imagen histológica de células infectadas por adenovirus. El ensamblaje ineficaz de los viriones provoca la aparición de cuerpos de Inclusión basófilos oscuros que contienen ADN, proteínas y cápsides.

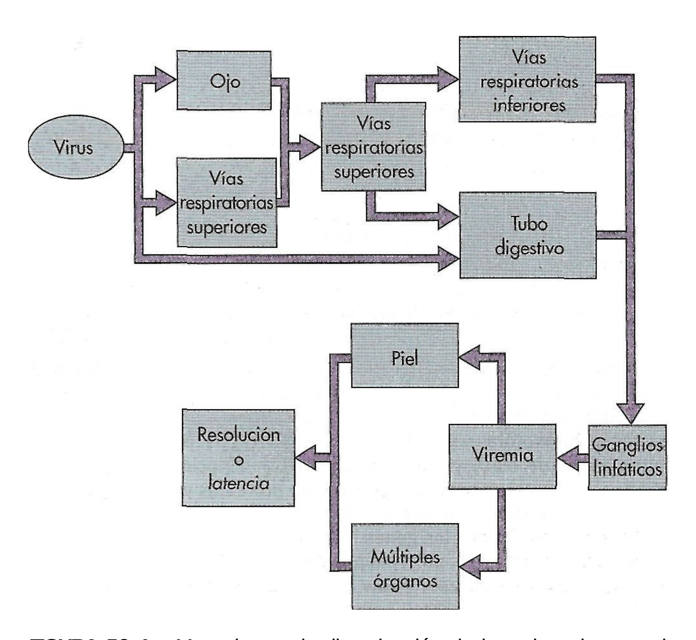


FIGURA 53-4. Mecanismos de diseminación de los adenovirus en el interior del organismo.



a un estado de **latencia** y **persistir** en tejidos linfoides y de otro tipo, como las adenoides, las amígdalas y las placas de Peyer; y se puede reactivar en pacientes inmunodeprimidos o que han sido infectados por otros microorganismos. A pesar de que algunos adenovirus (grupos A y B) se pueden transformar y son **oncogénicos** en **células** de **roedores,** en las células humanas no se ha observado esta transformación como consecuencia de la infección por dichos virus.

Los anticuerpos son importantes en la resolución de las infecciones líticas por adenovirus y protegen a los individuos frente a la reinfección por el mismo serotipo, pero no por otros serotipos. La inmunidad celular es un elemento destacado en la restricción de la proliferación excesiva del virus, como se comprueba por el hecho que los individuos inmunodeprimidos padecen cuadros recurrentes de la enfermedad. Los adenovirus poseen varios mecanismos para eludir las defensas del organismo anfitrión que les permiten mantenerse en el mismo. Codifican pequeñas moléculas de ARN asociadas a los virus (ARN AV) que impiden la activación de la inhibición mediada por la proteína cinasa R inducida por el interferón de la síntesis proteica vírica. Las proteínas víricas E3 y El A inhiben la apoptosis inducida por las respuestas celulares frente al virus o la acción de los linfocitos T o las citocinas (como TNF-a). Algunas cepas adenovíricas son capaces de inhibir la expresión correcta de las moléculas CPH de tipo I y, por tanto, la presentación de antígenos.

Epidemiología

Los viriones de los adenovirus resisten la desecación, los detergentes, las secreciones del tubo digestivo (ácidos, proteasas y bilis) e incluso un tratamiento leve con cloro (cuadro 53-3).

CUADRO 53-3. Epidemiología de los adenovirus

Factores de la **enfermedad/víricos:**
La cápside vírica es resistente a la inactivación en el tracto gastrointestinal y a (a desecación
Los síntomas de la enfermedad pueden parecerse a los de otras infecciones víricas respiratorias
El virus puede dar lugar a portadores asintomáticos

Transmisión:
Contacto directo, a través dé las gotas de aliento y la materia fecal, las manos, fómites (p. ej., toallas, instrumental médico contaminados), contacto íntimo y piscinas inadecuadamente cloradas

¿Quién corre riesgos?:
Niños menores de 14 años
Personas residentes en áreas muy pobladas (las guarderías, campamentos de entrenamiento militar y clubes de natación)

Geografía/estación:
El virus se encuentra por todo el mundo
No hay incidencia por estación

Métodos de control:
Para los serotipos 4 y 7 existe una vacuna viva para usos militares

Por eso pueden difundirse por vía feco-oral, dedos, fómites (como toallas e instrumental médico) y piscinas sometidas a una cloración inadecuada.

Los adenovirus del ser humano se difunden por transmisión de una persona a otra, principalmente por vía respiratoria o contacto feco-oral, sin que exista ningún reservorio animal del virus. El estrecho contacto entre individuos, como el que se da en las aulas y los barracones militares, facilita la difusión del virus. Los adenovirus se pueden difundir de forma intermitente y durante períodos prolongados desde la faringe y, especialmente, a través las heces. La mayoría de infecciones es asintomática, una característica que facilita en gran medida su difusión en la comunidad.

Los adenovirus 1 a 7 son los serotipos más prevalentes. Entre el 5% y el 10% de los casos de infección pediátrica de vías respiratorias están provocados por adenovirus de los tipos 1, 2, 5 y 6, y los niños infectados eliminan el virus durante meses tras la infección. Los serotipos 4 y 7 parecen especialmente capaces de extenderse entre el personal militar debido a su gran proximidad y estilo de vida riguroso.

Enfermedades clínicas (cuadro 53-4)

Los adenovirus infectan principalmente a los niños y, con una menor frecuencia, a los adultos. En niños y adultos inmunodeprimidos se producen cuadros clínicos a partir de virus reactivados. Existen diversas enfermedades clínicas diferentes asociados a la infección por adenovirus (véase tabla 53-1). La evolución temporal de la infección respiratoria por adenovirus se representa en la figura 53-5.

FARINGITIS FEBRILAGUDA Y FIEBRE FARINGOCONJUNTIVAL

El adenovirus provoca cuadros de **faringitis** que, a menudo, se acompañan de **conjuntivitis (ojos rojos) y fiebre faringoconjuntival.** En los niños pequeños, en especial en los menores de 3 años, aparece solamente faringitis, la cual puede remedar una infección estreptocócica. Los pacientes afectados tienen síntomas leves de tipo gripal (incluida congestión nasal, tos, secreción nasal, malestar, fiebre, escalofríos, mialgias y cefalea) que pueden persistir entre 3 y 5 días. La fie-

CUADRO 53-4. Resúmenes clínicos

Fiebre farmacoingoconjuntival: un estudiante de 7 años de edad desarrolla de manera repentina ojos enrojecidos, dolor de garganta y fiebre de 38,9 °C. Varios niños de la escuela local de Educación Primaria presentan una sintomatología semejante a la descrita

Gastroenteritis: un lactante presenta diarrea y vómitos. Se detecta el serotipo adenovírico 41 por medio de un análisis por reacción en cadena de la polimerasa de las heces realizado con fines epidemiológicos

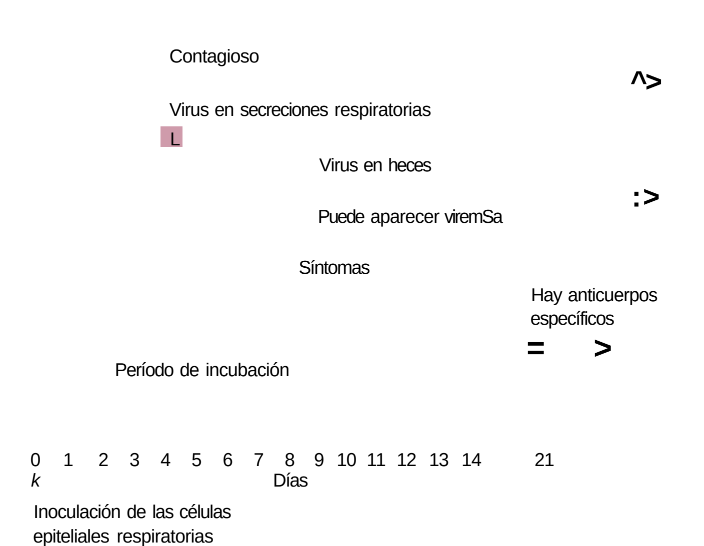


FIGURA 53-5. Evolución cronológica de la infección respiratoria por adenovirus.

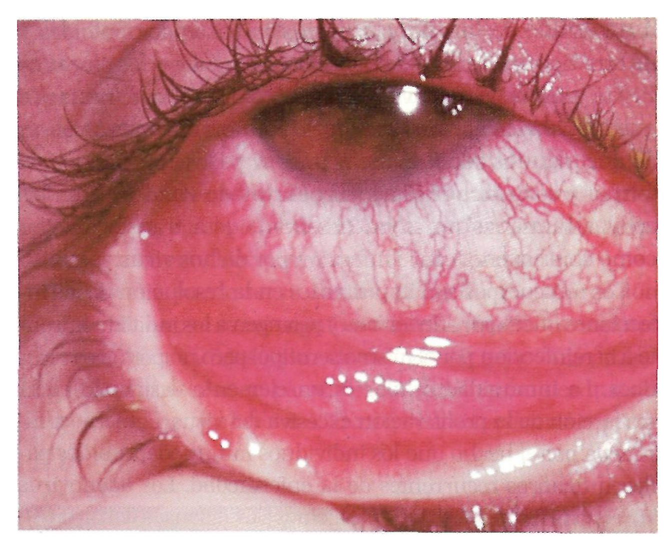


FIGURA 53-6. Conjuntivitis provocada por un adenovirus.

bre faringoconjuntival se registra con una mayor frecuencia en brotes que afectan a niños de más edad.

ENFERMEDAD RESPIRATORIA AGUDA

La enfermedad respiratoria aguda es un síndrome consistente en fiebre, tos, faringitis y adenitis cervical. Por lo general se debe a la infección por los serotipos adenovíricos 4 a 7. La elevada incidencia de la infección en los reclutas impulsó el desarrollo y la utilización de una vacuna dirigida frente a estos serotipos.

OTRAS ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Los adenovirus provocan síntomas similares al resfriado, laringitis, laringotraqueobronquitis y bronquiolitis. También pueden provocar una enfermedad semejante a la tos ferina en niños y adultos que se caracteriza por una evolución clínica prolongada y una neumonía vírica verdadera.

CONJUNTIVITIS Y QUERATOCONJUNTIVITIS EPIDÉMICA

Los adenovirus originan una conjuntivitis folicular en la que la mucosa de la conjuntiva palpebral adquiere un aspecto granular o nodular, y ambas conjuntivas (palpebral y bulbar) se inflaman (figura 53-6). Esta conjuntivitis puede aparecer esporádicamente o en brotes que se pueden atribuir a una fuente común. Las conjuntivitis de las piscinas son un ejemplo bien conocido de una infección por adenovirus a partir de un origen común. La queratoconjuntivitis epidémica puede constituir un riesgo laboral para los trabajadores industriales. La epidemia más grave de este tipo se registró en el personal que trabajaba en los astilleros de Pearl Harbour, donde provocó más de 10.000 casos en el período comprendido entre 1941 y 1942. Cuando se produce una irritación del ojo por un cuerpo extraño, polvo, residuos y similares, existe riesgo de adquirir esta infección.

GASTROENTERITIS Y DIARREA

Los adenovirus constituyen la causa principal de la gastroenteritis vírica aguda; el 15% de los casos de gastroenteritis en pacientes hospitalizados está provocado por estos patógenos. Los serotipos 40, 41 y 42 del adenovirus se han agrupado como adenovirus entéricos (grupo F) y parecen ser los responsables de episodios de diarrea en lactantes. Estos adenovirus entéricos no se multiplican en los mismos cultivos celulares que otros adenovirus, y rara vez provocan fiebre o síntomas de vías respiratorias.

OTRAS ENFERMEDADES

Los adenovirus también se han asociado a una enfermedad similar a la tos ferina, invaginación en niños pequeños, cistitis hemorrágica aguda con disuria y hematuria en adultos jóvenes, trastornos musculoesqueléticos e infecciones genitales y cutáneas.

INFECCIÓN SISTÉMICA EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Los pacientes inmunodeprimidos corren el riesgo de padecer infecciones graves por adenovirus, aunque no tanto como de padecer infecciones por virus del herpes. Entre las enfermedades producidas por los adenovirus en los inmunodeprimidos cabe incluir la neumonía y la hepatitis. La infección se puede originar a partir de una fuente exógena o endógena (reactivación).

Diagnóstico de laboratorio

Para que los resultados del aislamiento del virus sean significativos, deben proceder de un punto o una secreción relevante para los síntomas de la enfermedad. La presencia de adenovirus de la garganta de un paciente aquejado de faringitis suele ser diagnóstico cuando los resultados del laboratorio hayan descartado otras causas habituales de faringitis, como *Streptococcus pyogenes.*

El análisis directo de la muestra clínica sin aislamiento del virus se emplea para la detección e identificación rápida de los adenovirus. Para detectar el tipo y el grupo de virus en las muestras clínicas y los cultivos celulares se puede recurrir a los inmunoanálisis, como los análisis de anticuerpos fluorescentes y análisis de inmunoabsorción unida a enzimas, y las pruebas genomicas, como distintas modalidades de la reacción en cadena de la polimerasa y el análisis de sondas de ADN. Es preciso emplear estas técnicas para detectar los serotipos entéricos 40, 41 y 42 de adenovirus, los cuales son incapaces de crecer en los cultivos celulares habituales. Rara vez se utilizan análisis serológicos, excepto con fines epidemiológicos o para confirmar el significado de un aislamiento fecal o de vías respiratorias superiores mediante la identificación del serotipo implicado.

La mejor manera de aislar la mayoría de los tipos de adenovirus es hacerlo con cultivos celulares derivados de células epiteliales (p. ej., células primarias embrionarias de riñon humano, líneas continuas [transformadas] como HeLa y las células del carcinoma epidérmico humano). En un plazo de 2 a 20 días, el virus provoca una infección lítica con los cuerpos de inclusión característicos. El aislamiento del virus a partir de un cultivo celular requiere una medía de 6 días. En el examen histológico se pueden observar las inclusiones intranucleares características. Sin embargo, estas inclusiones son poco frecuentes y se deben distinguir de las producidas por los citomegalovirus.

Tratamiento, prevención y control

No se ha aprobado la administración de ningún tratamiento frente a una infección por adenovirus. Se han utilizado vacunas orales atenuadas para prevenir las infecciones por adenovirus pertenecientes a los tipos 4 y 7 en el personal militar, pero no se utilizan en la población civil.

Terapia de sustitución genética

Los adenovirus se han utilizado y se está considerando su uso en otras aplicaciones de transferencia de genes para el tratamiento de diversas enfermedades humanas, como las inmunodeficiencias (p. ej., deficiencia de adenosindesaminasa), la fibrosis quística, las enfermedades por depósito en lisosomas, e incluso el cáncer. El virus se inactiva mediante la eliminación o la mutación de la El y otros genes víricos (p. ej., E2 y E4). En el genoma se inserta un gen apropiado que sustituye dicho ADN y se controla con un promotor adecuado. El vector vírico así creado se puede cultivar en una célula que exprese las funciones víricas ausentes (El, E4) y pueda complementar la deficiencia del virus y permitir su reproducción. Los adenovirus de los tipos 4 y 7 se han utilizado más extensamente tras la creación de cepas atenuadas (vacunales). Sin embargo, a pesar de la atenuación lograda por métodos de ingeniería genética, estos virus provocan aún enfermedades graves en algunas personas.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un niño de j años que está en un campamento de verano se queja de dolor de garganta, dolor de cabeza, tos, ojos enrojecidos y cansancio, por lo que se remite a la enfermería. Presenta una temperatura de 40 °C. *Al cabo de unas horas, otros compañeros y algunos monitores acuden a la enfermería con síntomas parecidos. Los síntomas se mantienen a lo largo de 5 a 7 días. Todos los pacientes han nadado en el lago del campamento. Más del* 50% *de los participantes en el campamento refiere síntomas similares a los del caso inicial. El Departamento de Salud Pública estadounidense identifica el agente etiológico como adenovirus del serotipo 3.*

1. ¿Hacia qué síndrome de adenovirus apuntan los síntomas?
2. Un brote tan extenso como este indica un origen común para la infección. ¿Cuál sería la fuente o fuentes más probables? ¿Cuáles serían las vías de transmisión más probables del virus?
3. ¿Qué propiedades físicas del virus facilitan su transmisión?
4. ¿Qué precauciones deberían tomar los responsables del campamento para evitar nuevos brotes?
5. ¿Qué muestra o muestras debería haber utilizado el Departamento de Salud Pública para identificar el agente infeccioso, y qué análisis serían necesarios para diagnosticar la infección?

Bibliografía

Balows A, Hausler WJ Jr, Lennette EH, editors: *Laboratory diagnosis of infectíous diseases: Principies and practice,* vol 2, New York, 1988, Springer-Verlag.

Belshe RB, editor: *Textbook on human virology,* ed 2, St Louis, 1991,Mosby.

Benihoud K, Yeh P, Perricaudet M: Adenovirus vectors for gene delivery, *Curr Opin Biotechnol* 10:440-447, 1999.

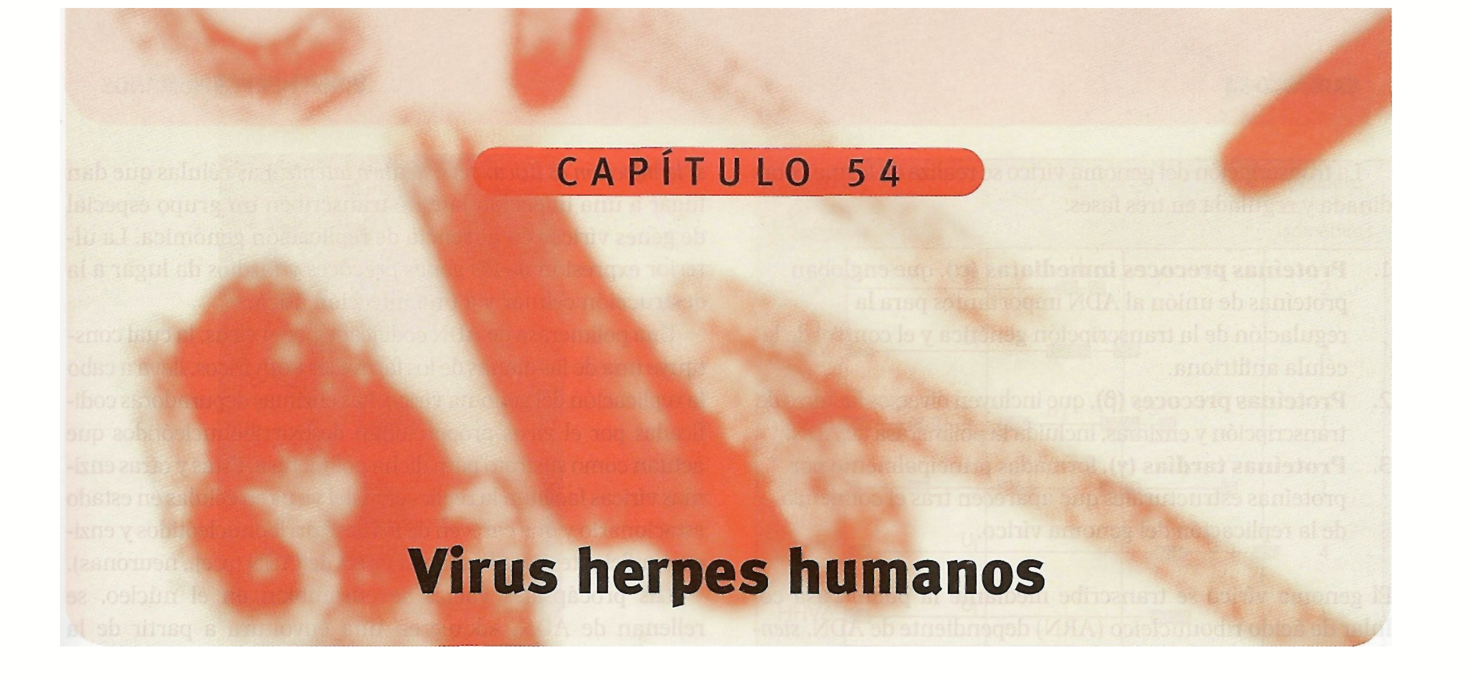
Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectíous diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Doerfleur W, Bohm P, editors: Adenoviruses: Model and vectors in virus-host interactions, *Curr Top Microbiol Immunol, 272-*273,2003.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

GinsbergHS: *The adenoviruses,* New York, 1984, Plenum.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors: *Infectious diseases,* ed 2, Philadelphia, 1997, WB Saunders.
Knipe DM, Howley PM, editors: *Fíelds virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.
Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principies andpractíce of infectious diseases,* ed 6, Philadelphia, 2004, Churchill Livingstone.
Robbins PD, Ghivizzani SC: Viral vectors for gene therapy, *Pharmacol Ther* 80:35-47, 1998.
Strauss JH, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.
White DO, Fenner FJ: *Medical virology,* ed 4, New York, 1994, Academic Press.



CAPÍTULO 54

Virus herpes humanos

Los virus herpes son un importante grupo de grandes virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) que comparten las siguientes características: morfología del virión, forma básica de replicación y capacidad para establecer infecciones latentes y recurrentes. En estos virus también es muy importante la inmunidad celular, tanto para controlar la infección como para producir síntomas. Los virus herpes codifican proteínas y enzimas que facilitan la replicación y la interacción del virus con el organismo anfitrión. Los virus herpes pueden provocar infecciones líticas, persistentes, latentes o recurrentes, y en el caso del virus de Epstein-Barr (VEB), infecciones inmortalizadoras (cuadro 54-1).

Los virus herpes humanos están agrupados en tres subfamilias basadas en diferencias en las características de los virus (estructura del genoma, tropismo tisular, efectos citopatológicos y localización de la infección latente), así como la patogenia de la enfermedad y su manifestación (tabla 54-1). Los virus herpes humanos son los virus herpes simple de los tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), el virus varicela zóster (VVZ), el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus (CMV), el virus herpes humano 6, el virus herpes humano 7 (VHH6 y VHH7) y recién descubierto virus herpes humano 8 (VHH8) relacionado con el sarcoma de Kaposi.

Las infecciones por virus herpes son frecuentes y los virus son **ubicuos.** A pesar de que estos virus acostumbran a producir una enfermedad benigna, en especial en los niños, también pueden provocar una morbimortalidad significativa, especialmente en personas inmunodeprimidas. Afortunadamente los virus herpes codifican dianas para los agentes antivíricos. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado la administración de una vacuna elaborada con virus vivos frente al VVZ.

Estructura de los virus herpes

Los virus herpes son virus **encapsulados de gran tamaño** que contienen una **molécula bicatenaria de ADN.** El virión tiene un diámetro aproximado de 150 nm y las características morfológicas que se observan en la figura 54-1. El núcleo de ADN está rodeado de una **cápside icosadeltaédrica** que contiene 162 capsómeros y está recubierta de una envoltura que contiene glucoproteínas. Los virus herpes codifican diversas glucoproteínas implicadas en la adhesión y la fusión víricas, y la elusión del control inmunitario. El espacio existente entre la envoltura y la cápside, denominado tegumento, contiene proteínas y enzimas víricas que ayudan a iniciar la replicación. Como otros virus encapsulados, los virus herpes son sensibles a los ácidos, los disolventes, los detergentes y la desecación.

Los genomas de los virus herpes son estructuras lineales de ADN bicatenario, aunque difieren en tamaño y orientación de los genes (figura 54-2). Unas secuencias repetidas directas o invertidas acotan regiones únicas del genoma (única larga [UJ, única corta [U_c]), lo que permite la formación de segmentos circulares y la recombinación intragenómica. La recombinación entre repeticiones invertidas del VHS, CMV y VVZ permite que grandes segmentos del genoma modifiquen la orientación de sus segmentos genéticos *U¡* y U_c para originar genomas isoméricos.

Replicación de le *mm%* fe[p©§

La replicación de los virus herpes comienza como consecuencia de la interacción de las glucoproteínas víricas con los receptores de superficie celular (véase figura 6-12). El tropismo de algunos virus herpes (p. ej., VEB) está restringido debido a la expresión de receptores específicos de tejido. En ese caso, la nucleocápside se introduce en el citoplasma por fusión de la envoltura con la membrana plasmática. Las enzimas y los factores de transcripción son transportados al interior de la célula en el tegumento del virión. La nucleocápside se une a la membrana nuclear y envía su genoma al interior del núcleo, donde se transcribe y se replica.

La transcripción del genoma vírico se realiza de forma coordinada y regulada en tres fases:

1. **Proteínas precoces inmediatas (a),** que engloban proteínas de unión al ADN importantes para la regulación de la transcripción genética y el control de la célula anfitriona.
2. **Proteínas precoces (P),** que incluyen diversos factores de transcripción y enzimas, incluida la polimerasa de ADN.
3. **Proteínas tardías (y),** formadas principalmente por proteínas estructurales que aparecen tras el comienzo de la replicación del genoma vírico.

El genoma vírico se transcribe mediante la polimerasa celular de ácido ribonucleico (ARN) dependiente de ADN, *siendo regulado el proceso por factores codificados por el virus y factores nucleares celulares. La interacción entre estos factores determina si la infección es lítica, persistente o latente.* Las células que dan lugar a una infección latente transcriben un grupo especial de genes víricos en ausencia de replicación genómica. La ulterior expresión de los genes precoces y tardíos da lugar a la destrucción celular y a una infección lítica.

Una polimerasa de ADN codificada por el virus, la cual constituye una de las dianas de los fármacos antivíricos, lleva a cabo la replicación del genoma vírico. Las enzimas depuradoras codificadas por el virus proporcionan desoxirribonucleótidos que actúan como sustrato para dicha polimerasa. Estas y otras enzimas víricas facilitan la replicación del virus en células en estado estacionario y que carecen de los desoxirribonucleótidos y enzimas suficientes para la síntesis vírica del ADN (p. ej,, neuronas).

Las procápsides vacías se ensamblan en el núcleo, se rellenan de ADN, adquieren una envoltura a partir de la membrana nuclear o el aparato de Golgi, y abandonan la célula por exocitosis o lisis celular. La maquinaria celular se ocupa de la transcripción, la síntesis proteica, el procesamiento de las glucoproteínas y la liberación por exocitosis de las partículas víricas. La replicación del VHS se explica con mayor detalle, como prototipo de los virus herpes.

CUADRO 54-1. Características propias de los virus herpes

Los virus herpes tienen grandes cápsides deltaicosaédricas envueltas que contienen **genomas de ADN bicatenario**
Los virus herpes codifican muchas proteínas que manipulan la célula anfitriona y la respuesta inmunitaria
Los virus herpes codifican enzimas **(ADN polimerasa)** que estimulan la replicación del ADN vírico y que son buenos objetivos para los **fármacos antivíricos**
La replicación del ADN y el ensamblaje de la cápside tienen lugar en el núcleo
El virus se libera por endocitosis, lisis celular, y a través de puentes intercelulares
Los virus herpes pueden provocar infecciones **líticas, persistentes, latentes** y, en el caso del virus Epstein-Barr, **inmortalizantes**
Los virus herpes son ubicuos
Para su control se necesita inmunidad mediada por células

Virus herpes simple

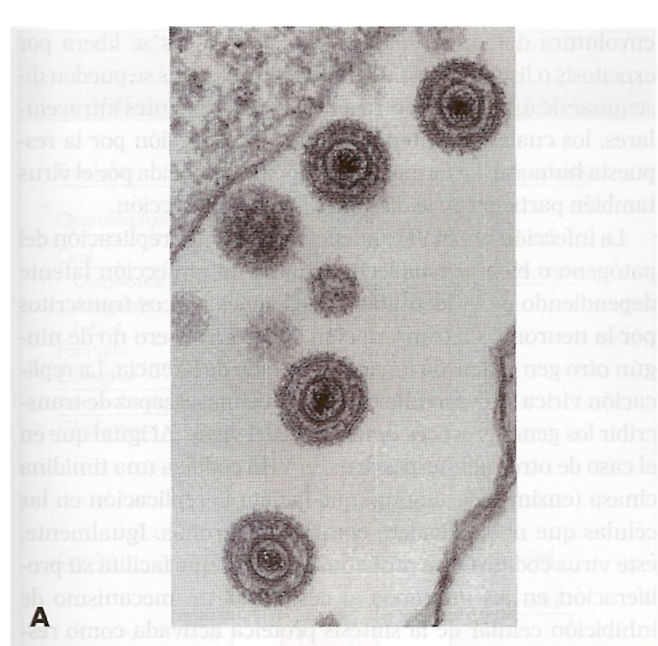
El VHS fue el primer virus herpes humano identificado. El nombre de «herpes» se deriva de una palabra griega que significa reptar. La denominación «calenturas» ya se citaba en la antigüedad, estableciéndose su etiología vírica en 1919.

Los dos tipos de virus herpes simple, VHS-1 y VHS-2. comparten un gran número de características, como la homología de ADN, ciertos determinantes antigénicos, el tropismo tisular y los síntomas de enfermedad. De todos mo-

TABLA 54-1. Propiedades que distinguen a los virus herpes

Subfamilia	Virus	Principal célula diana	Zona de [alenda	Formas de contagio
Alfaherpesvirinae				
Virus herpes humano 1	Herpes simple tipo 1	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo
Virus herpes humano 2	Herpes simple tipo 2	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo (enfermedad de transmisión sexual)
Virus herpes humano 3	Virus varicela zóster	Células mucoepiteliales	Neurona	Respiratoria y contacto directo
Gammaherpesvirinae				
Virus herpes humano 4	Virus Epstein-Barr	Linfocitos B y células epiteliales	Linfocitos B	Saliva (enfermedad del beso)
Virus herpes humano 8	Virus relacionado con sarcoma de Kaposi	Linfocitos y otras células	Linfocitos B	Contacto directo (sexual), saliva (?)
Betaherpesvirinae				
Virus herpes humano 5	Citomegalovirus	Monocitos, linfocitos y células epiteliales	Monocitos, linfocitos y (?)	Contacto directo, transfusiones, trasplantes de tejidos y congénita
Virus herpes humano 6	Virus herpes linfotropo	Linfocitos T y (?)	Linfocitos T y (?)	Respiratoria y contacto directo?
Virus herpes humano 7	Virus herpes humano 7	Linfocitos T y (?)	Linfocitos T y (?)	(?)

(?), indica que existen otras células que también pueden ser dianas principales o zonas de latetida.



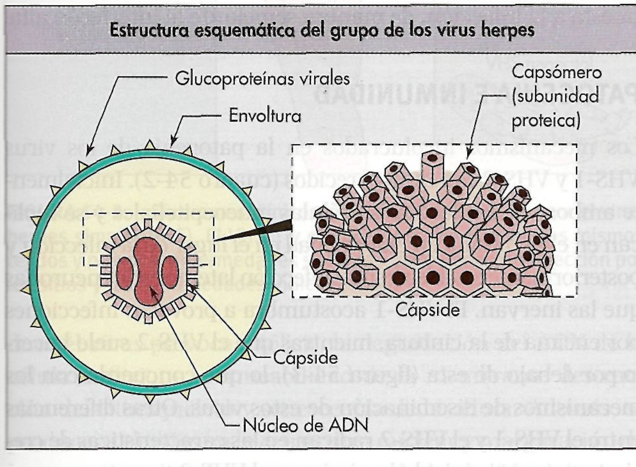


FIGURA 54-1. Microfotografía electrónica (A) y estructura general (B) de los virus herpes. El genoma de ADN del virus herpes en el centro vírico está rodeado de una cápside icosadeltaédrica y una envoltura, tas glucoproteínas se Insertan en la envoltura. (Imagen A, tomada de Arms-írong D, Cohén J: *Infectious diseases,* St touis, 1999, Mosby.)

dos, aún se pueden distinguir algunas diferencias leves, aunque significativas, en estos rasgos.

ESTRUCTURA

El genoma del VHS es lo bastante grande para codificar aproximadamente 80 proteínas. Para su replicación, el VHS tan sólo requiere la mitad de ellas; las restantes facilitan la interacción del virus con distintas células anfitrionas y la respuesta inmunitaria. El genoma del VHS codifica enzimas, como una polimerasa de ADN dependiente de ADN y algunas enzimas depuradoras, como desoxirribonucleasa, timidina cinasa, ribonucleótido reductasa y proteasa. La ribonucleótido reductasa transforma los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos para obtener el sustrato para la replicación del genoma vírico.

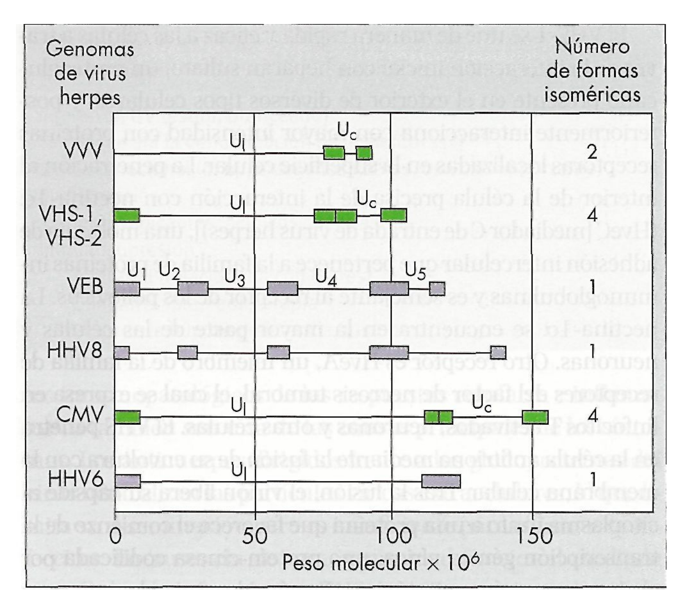


FIGURA 54-2. Genomas de los virus herpes, tos genomas de los virus herpes están formados por ADN bicatenario. La longitud y la complejidad del genoma son distintas para cada virus. Las repeticiones Invertidas del virus herpes simple (VHS), virus varicela zóster (VVZ) y citomegalovirus (CMV) permiten que el genoma se recomblne consigo mismo para formar isómeros. Las secuencias genéticas repetidas de gran longitud están marcadas con recuadros. Los genomas del VHS y CMV tienen dos secciones, la sección única larga (LM y la sección única corta (UJ, cada una de ellas se encuentra flanqueada por dos conjuntos de repeticiones invertidas de ADN. Las repeticiones invertidas facilitan la replicación del genoma, pero también permiten que las secciones U| y U_c se Inviertan independientemente una de la otra para dar lugar a cuatro configuraciones de genoma Independientes o Isómeros. El VVZ solamente tiene un conjunto de repeticiones invertidas y puede formar dos isómeros. El virus de Epstein-Barr (VEB) presenta una sola configuración, con varias regiones únicas rodeadas de repeticiones directas. Las barras de color morado indican secuencias de repeticiones directas de ADN; las barras verdes señalan secuencias de repeticiones invertidas de ADN. HHV6, virus herpes humano 6; HHV8, virus herpes humano 8.

Las especificidades de sustrato de estas enzimas y la polimerasa de ADN difieren significativamente de las de sus análogos celulares y, por tanto, constituyen unos objetivos potenciales adecuados para la quimioterapia antivírica.

El VHS codifica al menos 10 glucoproteínas que actúan como proteínas de adhesión vírica (gB, gC, gD, gH), proteínas de fusión (gB), proteínas estructurales, proteínas de evasión inmunitaria (gC, gE, gl) y otras funciones. Por ejemplo, el componente C3 del sistema del complemento se une a la gC y su concentración sérica disminuye como consecuencia de ella. La fracción Fe de la inmunoglobulina G (IgG) se une al complejo gE/gl, de modo que camufla al virus y a las células infectadas por él. Estas acciones reducen la eficacia antivírica de la respuesta humoral.

REPLICACIÓN

El VHS puede afectar a la mayoría de tipos de células humanas e incluso de otras especies. El virus provoca infecciones líticas en los fibroblastos y las células epiteliales, así como infecciones latentes en las neuronas (véase diagrama en la figura 6-12).

El VHS-1 se une de manera rápida y eficaz a las células a través de la interacción inicial con heparán sulfato, un proteoglucano presente en el exterior de diversos tipos celulares, y posteriormente interacciona con mayor intensidad con proteínas receptoras localizadas en la superficie celular. La penetración al interior de la célula precisa de la interacción con nectina-la (HveC [mediador C de entrada de virus herpes)], una molécula de adhesión intercelular que pertenece a la familia de proteínas inmunoglobulinas y es semejante al receptor de los poliovirus. La nectina-la se encuentra en la mayor parte de las células y neuronas. Otro receptor es HveA, un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, el cual se expresa en linfocitos T activados, neuronas y otras células. El VHS penetra en la célula anfitriona mediante la fusión de su envoltura con la membrana celular. Tras la fusión, el virión libera su cápside al citoplasma junto a una proteína que favorece el comienzo de la transcripción génica vírica, una proteín-cinasa codificada por el virus, y proteínas citotóxicas. La cápside se acopla a un poro nuclear y libera el genoma en el núcleo.

Entre los **productos genéticos precoces inmediatos** figuran las proteínas de unión al ADN que estimulan la síntesis de esta molécula y la transcripción de los genes víricos precoces. Durante una infección latente de neuronas, la única región del genoma que se debe transcribir genera los transcritos **asociados a la latencia (TAL),** pero estos ARN no se traducen en proteínas.

Entre las **proteínas precoces** se encuentra una polimerasa de ADN dependiente de ADN y una timidina cinasa. Como proteínas catalíticas, se necesita un número relativamente bajo de copias de estas enzimas para estimular la replicación. Otras proteínas precoces inhiben la producción e inician la degradación del ARN mensajero (ARNm) y del ADN celulares. La expresión de los genes precoces y tardíos comporta la destrucción celular.

El genoma comienza a replicarse en cuanto se ha sintetizado la polimerasa. Inicialmente se elaboran concatámeros genómicos circulares unidos por sus extremos. En una fase posterior de la infección, el ADN se replica mediante un mecanismo de círculo rodante para producir una cadena lineal de genomas, los cuales se podrían comparar con un rollo de papel higiénico. Los concatámeros se separan para formar genomas individuales a medida que se introduce el ADN en las procápsides.

La replicación del genoma desencadena la transcripción de los genes tardíos que codifican las proteínas estructurales y de otro tipo. Se necesitan muchas copias de las proteínas estructurales. Las proteínas de la cápside se transportan hacia el núcleo, donde se introducen en procápsides vacías y se rellenan de ADN. Las cápsides que contienen ADN se asocian a fragmentos de la membrana nuclear alteradas por las proteínas víricas y posteriormente abandonan el retículo endoplásmico para pasar al citoplasma. Las glucoproteínas víricas se sintetizan y procesan de manera semejante a las glucoproteínas celulares. Las proteínas del tegumento se asocian a la cápside vírica en el citoplasma y en una fase posterior la cápside atraviesa por gemación el aparato de Golgi con el fin de adquirir su envolutura dotada de glucoproteínas. El virus se libera por exocitosis o lisis celular. De igual modo, los virus se pueden diseminar de una célula a otra a través de los puentes intracelulares, los cuales permiten que eluda su detección por la respuesta humoral. La formación de sincitios inducida por el virus también participa en la diseminación de la infección.

La infección por el VHS puede dar lugar a la replicación del patógeno o bien al establecimiento de una infección latente dependiendo de la identidad de los genes víricos transcritos por la neurona. La transcripción de los TAL, pero no de ningún otro gen vírico, da lugar a un estado de latencia. La replicación vírica se desarrolla cuando la célula es capaz de transcribir los genes precoces inmediatos del virus. Al igual que en el caso de otros alfaherpesvirus, el VHS codifica una timidina cinasa (enzima scavenging) que facilita la replicación en las células que no se dividen, como las neuronas. Igualmente, este virus codifica una proteína, ICP34.5, que facilita su proliferación en las neuronas al desactivar un mecanismo de inhibición celular de la síntesis proteica activada como respuesta a la infección, de manera semejante al interferón alfa.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Los mecanismos involucrados en la patogenia de los virus VHS-1 y VHS-2 son muy parecidos (cuadro 54-2). Inicialmente ambos virus infectan las células mucoepiteliales y se replican en ellas, producen enfermedad en el lugar de la infección y posteriormente establecen una infección latente en las neuronas que las inervan. El VHS-1 acostumbra a provocar infecciones por encima de la cintura, mientras que el VHS-2 suele hacerlo por debajo de esta (figura 54-3), lo que concuerda con los mecanismos de diseminación de estos virus. Otras diferencias entre el VHS-1 y el VHS-2 radican en las características de crecimiento y antigenicidad; asimismo, el VHS-2 tiene una mayor capacidad para causar una viremia, que va acompañada de una sintomatología sistémica semejante a la de la gripe.

El VHS puede provocar infecciones **líticas** en la mayoría de las células, infecciones persistentes en linfocitos y macrófagos e infecciones **latentes** en las neuronas. Generalmente, la inhibición de la síntesis macromolecular celular que in-

CUADRO 54-2. Mecanismos patogénicos de los virus herpes simple

- La enfermedad se inicia por contacto directo y depende del tejido infectado (p. ej., oral, genital, cerebral)
- Los virus causan efectos citopatológIcos directos
- El virus evita los anticuerpos por diseminación célula a célula (sincitios)
- El virus establece su latencia en las neuronas (se oculta a la respuesta inmunitaria)
- El virus se reactivará desde la latencia por el estrés o supresión inmunitaria
- Es imprescindible la inmunidad mediada por células para su curación, yes limitado el papel de los anticuerpos
- Los efectos inmunopatológicos mediados por células contribuyen a la aparición de los síntomas

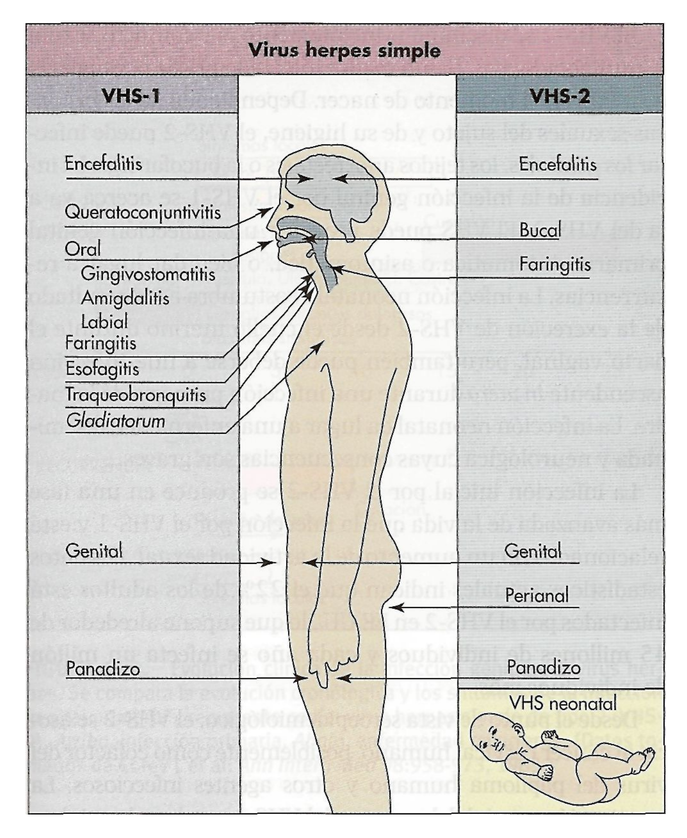


FIGURA 54-3. Síndromes clínicos asociados a la infección por el virus herpes simple (VHS). El VHS-1 y el VHS-2 pueden infectar los mismos tejidos y provocar enfermedades similares, pero tienen predilección por los sitios y las enfermedades indicadas.

duce el virus provoca citólisis, la degradación del ADN de la célula anfitriona, permeabilidad de la membrana, destrucción del citoesqueleto y senescencia de la célula. Además, se producen cambios en la estructura nuclear y marginación de la cromatina, y se forman **cuerpos de inclusión intranucleares acidófilos de Cowdry de tipo A.** Muchas cepas de VHS también inician la formación de **sincitios.** En los cultivos tisulares, el VHS destruye rápidamente las células.

La infección por el virus VHS se inicia a través de las membranas mucosas o de roturas de la piel. El virus se multiplica en las células de la base de la lesión, e infecta la neurona que las inerva, desplazándose por transporte retrógrado hasta el ganglio (los ganglios trigéminos en el caso del VHS bucal, y el ganglio sacro en el caso del VHS genital). Después el virus volverá al punto inicial de infección y puede ser inaparente o bien provocar **lesiones vesiculares.** El líquido vesicular contienen viriones infectantes. La lesión de los tejidos está provocada por una combinación de patología vírica e inmunopatología. Generalmente la lesión se cura sin producir ninguna cicatriz.

Los mecanismos innatos de protección, como el interferón y los linfocitos citolíticos naturales, pueden bastar para limitar la progresión de la infección. *La respuesta asociada a linfocitos T cooperadores de tipo 1 (TH1) y la respuesta citotóxica provocada por los linfocitos T citotóxicos son necesarias para destruir las células infectadas y curar una enfermedad en curso.* Los efectos inmunopatológicos de las respuestas celulares e inflamatorias también son una de las causas principales de los síntomas. Los anticuerpos dirigidos frente a las glucoproteínas del virus neutralizan las partículas víricas extracelulares, lo que limita su diseminación pero es insuficiente para eliminar la infección. En ausencia de una inmunidad funcional mediada por células, la infección por VHS es más grave y puede extenderse hasta órganos vitales y el cerebro.

BOX 54-3. Factores desencadenantes de la recurrencia de la infección por VHS

Radiación UV (esquí, bronceado)
Fiebre (de ahí la denominación de «calenturas»)
Estrés emocional (p. ej., exámenes finales, una cita importante)
Menstruación
Alimentos: picantes, acídicos, alergias
Inmunosupresión
- Temporal (relacionada con estrés)
- Quimioterapia, radioterapia
- Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus VHS posee diversos mecanismos para eludir las respuestas protectoras del organismo anfitrión. Bloquea la inhibición inducida por el interferón de la síntesis proteica vírica y codifica una proteína que rellena el transportador asociado al canal de procesamiento (TAP), de modo que impide el paso de péptidos al retículo endoplásmico (RE) para inhibir su asociación a las moléculas del complejo principal de histoconipatibilidad de tipo I (CPH I) y evita el reconocimiento de las células infectadas por los linfocitos T CD8. El virus puede eludir la neutralización y la eliminación humoral por medio de su diseminación directa de una célula a otra, así como al esconderse durante la infección latente en una neurona. Por otra parte, el virion y las células infectadas por el virus exprean receptores de anticuerpos (Fe) y del complemento que debilitan las defensas humorales.

En las neuronas se produce una infección latente que no provoca lesiones detectables. Existen diversos estímulos capaces de activar una **recurrencia** (p. ej., estrés, traumatismo, fiebre, luz solar [ultravioleta B]) (cuadro 54-3). Estos estímulos desencadenan la replicación vírica en una célula nerviosa individual del interior del haz y permiten el desplazamiento retrógrado del virus a lo largo del nervio para causar lesiones que aparecen en el mismo dermatoma y localización en cada ocasión. El estrés desencadena la reactivación al estimular la replicación del virus en el nervio, deprimir temporalmente la inmunidad celular, o mediante ambos procesos a la vez. El virus se puede reactivar a pesar de la presencia de anticuerpos. Sin embargo, las infecciones recurrentes suelen ser menos graves, más localizadas y de menor duración que los episodios primarios debido a la naturaleza de la diseminación y la existencia de las respuestas inmunitarias de memoria.

EPIDEMIOLOGÍA

Puesto que el VHS puede alcanzar un estado de latencia, con posibilidad de recurrencia asintomática, el individuo infectado

CUADRO 54-4. Epidemiología del virus herpes simple (VHS)

Factores de la enfermedad/víricas:
El virus provoca una infección que dura toda la vida
ta enfermedad recurrente es fuente de contagio
El virus puede eliminarse de forma asintomática

Transmisión:
El virus se transmite con la saliva, secreciones vaginales y por contacto con el líquido de la lesión (mezcla y amasado de las membranas mucosas)
El virus se transmite por vía oral y sexual, y por contacto con los ojos y roturas en la piel
El VHS-1, generalmente, se transmite por vía oral; el VHS-2, generalmente, se transmite por vía sexual

¿Quién corre riesgos?:
Niños y adultos sexualmente activos: riesgo de presentación clásica del VHS-1 y VHS-2, respectivamente
Médicos, enfermeras, dentistas y otros individuos en contacto con secreciones orales y genitales: riesgo de infección en los dedos (panadizo herpético)
Personas inmunocomprometidas y recién nacidos: riesgo de enfermedad diseminada potencialmente mortal

Geografía/estacionalidad:
El virus se encuentra por todo el mundo
No tiene incidencia por estación

Métodos de control:
Existen fármacos antivíricos
No existen vacunas
Todos los profesionales sanitarios deben llevar guantes para evitar el panadizo herpético
Los pacientes con lesiones genitales activas deben evitar las relaciones sexuales hasta que las lesiones estén completamente reepitelizadas
gBSaHMBMBMHWWMBMMMBHMMBroBllMWHMHBMWMBgli

es una fuente de contagio durante toda la vida (cuadro 54-4). Como cualquier otro virus encapsulado, el VHS se transmite a través de secreciones y por contacto íntimo. El virus es muy lábil y se inactiva con facilidad con la desecación, los detergentes y las condiciones imperantes en el tubo digestivo. A pesar de que el VHS puede infectar las células animales, la infección por VHS es una enfermedad exclusivamente humana.

El VHS se transmite a través del líquido de las vesículas, la saliva y las secreciones vaginales (la **«mezcla y coincidencia de las membranas mucosas»).** El lugar de la infección y, por tanto, de la enfermedad se ve determinada fundamentalmente por el tipo de combinación de membranas mucosas. Ambos tipos de VHS pueden provocar lesiones bucales y genitales.

El VHS-1 acostumbra a contagiarse por contacto bucal (besos) o al compartir vasos, cepillos de dientes u otros objetos contaminados con saliva. La infección por el VHS-1 de los dedos o el organismo puede ser el resultado del contacto de la boca con la piel, y el virus penetra a través de una grieta en esta. La autoinoculación puede originar una infección ocular.

La infección por el VHS-1 es frecuente. Más del 90% de los individuos que viven en regiones subdesarrolladas tienen anticuerpos frente al VHS-1 a la edad de 2 años. Este fenómeno puede ser consecuencia del hacinamiento o de una higiene deficiente.

El VHS-2 se disemina principalmente por contacto sexual o autoinoculación, o una madre infectada puede contagiarle a su hijo en el momento de nacer. Dependiendo de las prácticas sexuales del sujeto y de su higiene, el VHS-2 puede infectar los genitales, los tejidos anorrectales o la bucofaringe. La incidencia de la infección genital por el VHS-1 se acerca ya £ la del VHS-2. El VHS puede provocar una infección genital primaria sintomática o asintomática, o bien dar lugar a recurrencias. La infección neonatal acostumbra a ser resultadc de la excreción de VHS-2 desde el cuello uterino durante el parto vaginal, pero también puede deberse a una infección ascendente *ín útero* durante una infección primaria de la madre. La infección neonatal da lugar a una enfermedad diseminada y neurológica cuyas consecuencias son graves.

La infección inicial por el VHS-2 se produce en una fase más avanzada de la vida que la infección por el VHS-1 y está relacionada con un aumento de la actividad sexual. Los datos estadísticos actuales indican que el 22% de los adultos está infectados por el VHS-2 en EE.UU., lo que supone alrededor de 45 millones de individuos y cada año se infecta un millón de individuos más.

Desde el punto de vista seroepidemiológico, el VHS-2 se asocia al cáncer cervical humano, posiblemente como cofactor de_ virus del papiloma humano y otros agentes infecciosos. La inactivación parcial del genoma del VHS-2 con luz ultravioleta permite que el virus inmortalice las células en los cultivos üsulares.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

El VHS-1 y VHS-2 son patógenos del ser humano habituales que provocan manifestaciones dolorosas, aunque benignas, y enfermedades recurrentes. En el cuadro clásico, la lesión es una vesícula transparente situada sobre una base eritematosa («una gota de rocío sobre un pétalo de rosa») que posteriormente progresa para dar lugar a lesiones pustulosas, úlceras y lesiones costrosas (figura 54-4). Sin embargo, **ambos virus pueden provocar una morbimortalidad significativa cuando infectan el ojo o el cerebro y en otras infecciones diseminadas en individuos inmunodeprimidos o recién nacidos.**

El herpes bucal puede deberse al VHS-1 o el VHS-2. La gingivoestomatitis herpética primaria de los lactantes y los niños casi siempre se relaciona con el VHS-1, mientras que los adultos jóvenes pueden están infectados por el VHS-1 o VHS-2. Las lesiones debutan en forma de vesículas transparentes que se ulceran rápidamente. Estas zonas blanquecinas pueden estar ampliamente distribuidas por la boca, y afectan al paladar, la faringe, las encías, la mucosa bucal y la lengua (figura 54-5). Muchos trastornos (infección por virus Coxsackie, úlceras bucales, acné) pueden remedar las lesiones bucales características del VHS.

Algunos sujetos pueden padecer infecciones mucocutáneas recurrentes por VHS **(herpes labial, herpes febril)** (figura 54-6), aunque nunca hayan tenido una infección primaría clínicamente aparente. Las lesiones suelen aparecer en las comisuras bucales o junto a los labios. Por lo general, las

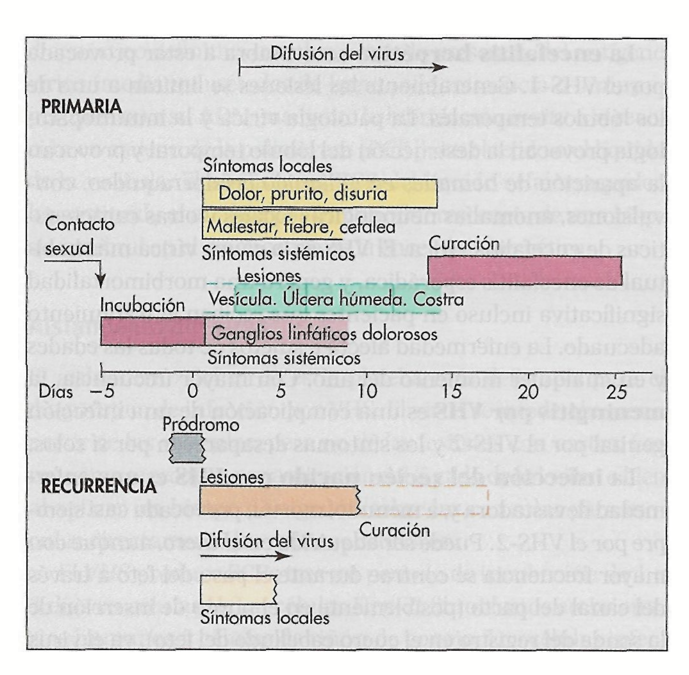


FIGURA 54-4. Evolución clínica de la Infección genital por virus herpes. Se compara la evolución cronológica y los síntomas de la infección genital primaria y recurrente con el virus herpes simple de tipo 2 (VHS-2). *Arriba,* infección primaria. *Abajo,* enfermedad recurrente. (Datos tomados de Corey L et al: *Ann Intern Med* 98:958-973,1983.)

infecciones faciales recurrentes por herpes se activan desde los ganglios trigéminos. Los síntomas de los episodios recurrentes son menos graves, más localizados y de duración menor que los del episodio primario. La **faringitis herpética** es un diagnóstico cada vez más frecuente en adultos jóvenes aquejados de faringitis. En los pacientes inmunodeprímidos puede darse una estomatitis grave por VHS semejante a una gingivoestomatitis primaria.

La **queratitis herpética** casi siempre está limitada a un solo ojo. Puede provocar una enfermedad recurrente que causa una cicatriz permanente, lesiones corneales y ceguera.

El **panadizo herpético** es una infección de los dedos, y el **herpes de los gladiadores** es una infección que afecta a todo el organismo. El virus inicia la infección a través de cortes o abrasiones en la piel. El panadizo herpético aparece a menudo en las enfermeras o médicos que atienden a pacientes con infecciones por VHS, en niños que se chupan el dedo (figura 54-7) y en individuos que presentan infecciones genitales por VHS. El herpes de los gladiadores aparece con frecuencia entre los practicantes de lucha o *rugby.*

Los niños con eczema activo pueden adquirir un eczema herpético. La enfermedad subyacente facilita la diseminación de la infección por toda la piel, pudiendo alcanzar a las glándulas adrenales, el hígado y otros órganos.

El **herpes genital** suele estar provocado por el VHS-2, aunque también puede deberse a la infección por el VHS-1 (responsable de, al menos, el 10% de las infecciones genitales). En los hombres, las lesiones suelen localizarse en el glande o el tallo del pene, y ocasionalmente en la uretra. En las mujeres, las le-

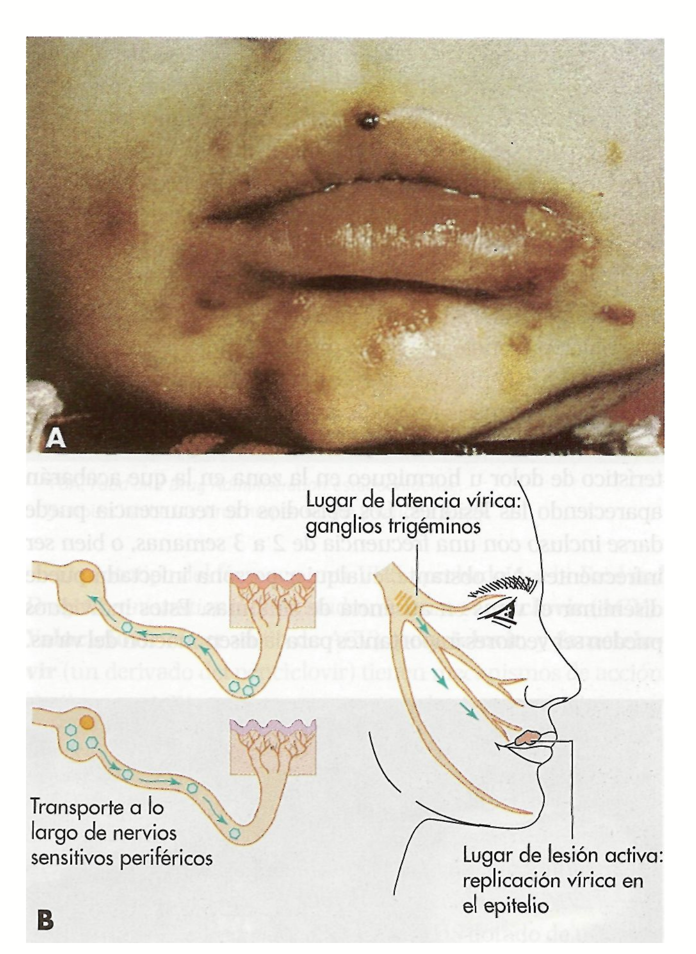


FIGURA 54-5. **A.** Gingivoestomatitis herpética primaria. B. El virus herpes simple establece una infección latente y puede recurrir a partir de los ganglios trigéminos. (A, tomado de Hart CA, Broadhead RL: *A color atlas ofpediatric infectious diseases,* London, 1992, Wolfe; B, modificado de Straus SE: Herpes simplex virus and its relatives. In Schaechter M, Eisenstein BI, Medoff G, editors: *Mechanisms of microbial disease,* ed 2, Baltimore, 1993, Williams & Wilkins.)



FIGURA 54-6. Lesiones de un herpes labial recurrente. Es menos grave que la enfermedad primaria. (Tomado de Hart CA, Broadhead RL: *A color atlas ofpediatric infectious diseases,* London, 1992, Wolfe.)

siones pueden aparecer en la vulva, la vagina, el cuello uterino, la zona perianal o el interior de los muslos, y a menudo van acompañadas de prurito y secreción vaginal mucoide. Las lesiones suelen ser dolorosas. En los pacientes de ambos sexos la infección primaria puede ir acompañada de fiebre, malestar, mialgias y adenitis inguinal, que son síntomas relacionados con una viremia transitoria. La proctitis por VHS es una enfermedad dolorosa en la que las lesiones se localizan en la zona baja del recto y el ano. En la figura 54-4 se comparan los síntomas y la evolución cronológica herpes genital primario y recurrente.

La afección genital recurrente por VHS dura menos tiempo y es menos grave que el episodio primario. En el 50% de los pacientes las recurrencias van precedidas de un pródromo característico de dolor u hormigueo en la zona en la que acabarán apareciendo las lesiones. Los episodios de recurrencia puede darse incluso con una frecuencia de 2 a 3 semanas, o bien ser infrecuentes. No obstante, cualquier persona infectada puede diseminar el virus en ausencia de síntomas. Estos individuos pueden ser vectores importantes para la diseminación del virus.



FIGURA 54-7. Panadizo herpético. (Tomado de Emond RTD, Rowland HAK: *A color atlas ofinfectious diseases,* ed 3, London, 1995, Mosby.)

La **encefalitis herpética** acostumbra a estar provocada por el VHS-1. Generalmente las lesiones se limitan a uno de los lóbulos temporales. La patología vírica y la inmunopatología provocan la destrucción del lóbulo temporal y provocan la aparición de hematíes en el líquido cefalorraquídeo, convulsiones, anomalías neurológicas focales y otras características de encefalitis vírica. El VHS es la causa vírica más habitual de encefalitis esporádica, y genera una morbimortalidad significativa incluso en pacientes que reciben el tratamiento adecuado. La enfermedad afecta a sujetos de todas las edades y en cualquier momento del año. Con mayor frecuencia, la **meningitis por VHS** es una complicación de una infección genital por el VHS-2 y los síntomas desaparecen por sí solos.

La **infección del recién nacido por VHS** es una enfermedad devastadora y, a menudo, mortal, provocada casi siempre por el VHS-2. Puede ser adquirida en el útero, aunque con mayor frecuencia se contrae durante el paso del feto a través del canal del parto (posiblemente en el punto de inserción de la sonda del registro en el cuero cabelludo del feto), ya el virus herpes de la madre también se disemina en el momento del parto; tras el nacimiento también se puede adquirir a partir de otros miembros de la familia o del personal del hospital. Inicialmente el lactante presenta septicemia y puede mostrar lesiones vesiculares. Puesto que en el recién nacido todavía no se ha desarrollado la respuesta inmunitaria celular, el VHS se extiende hasta el hígado, el pulmón y otros órganos, así como hasta el sistema nervioso central (SNC). La evolución de la infección hasta la afectación del SNC provoca la muerte, retraso mental o incapacidad neurológica, incluso con tratamiento.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Análisis directo de las muestras clínicas

Los efectos citopatológicos (ECP) característicos se pueden identificar mediante un **frotis de Tzank** (un raspado de la base de una lesión), de Papanicolaou (Pap) o una muestra de biopsia (tabla 54-2). Entre los ECP se incluyen los sincitios, el citoplasma «balonizante» e inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A (véase figura 51-2). Se puede elaborar un

TABLA 54-2. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por virus herpes simple (VHS)

Planteamiento	Prueba/Comentario
Examen directo al microscopio de las células de la base de la lesión	El **frotis de** Tzank muestra **células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A**
Cultivo celular	El VHS se replica y provoca efectos citopatológicos identificables en la mayoría de los cultivos celulares
Análisis de presencia del antígeno en biopsia tisular, frotis, líquido cefalorraquídeo o líquido vesicular o genoma	Inmunoanálisis enzimático, tinción inmunofluorescente, análisis de sonda de ADN *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
Distinción del tipo de VHS (VHS-1 o VHS-2)	Anticuerpo específico de tipo, mapas de los fragmentos de restricciones enzimáticas de ADN, patrones proteicos sobre gel de dodecll sulfato sódico, análisis de sonda de ADN y PCR
Serología	La serología sólo es útil para estudios epidemiológicos

diagnóstico definitivo tras demostrar la presencia del antígeno vírico (mediante métodos de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa) o su ADN (mediante la hibridación *in situ* o la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), en el tejido o el líquido de la vesícula. El análisis por PCR del líquido cefalorraquídeo ha sustituido el análisis por inmunofluorescencia de una biopsia cerebral en el diagnóstico de la encefalitis herpética.

Aislamiento del virus

El aislamiento del virus es la prueba más definitiva para el diagnóstico de infección por VHS. El virus se puede obtener a partir de las vesículas, pero no de las lesiones con costra. Las muestras se recogen por aspiración del líquido de la lesión, o bien al aplicar un hisopo de algodón sobre las vesículas para inocular directamente los cultivos celulares.

El VHS produce ECPs tras un período de incubación de 1 a 3 días en células HeLa, células Hep-2, fibroblastos embrionarios humanos y células de riñon de conejo. Las células infectadas aumentan de tamaño y tienen un aspecto hinchado (véase figura 51-4). Algunas cepas inducen la fusión de las células vecinas dando lugar a células gigantes multinucleadas (sincitios). Un abordaje nuevo y muy sensible de aislamiento e identificación utiliza una estirpe celular que expresa P-galactosidasa en las células infectadas por VHS (sistema ligado a enzimas inducible por el virus [ELVIS]). La adición del sustrato adecuado comporta la aparición de color y hace posible la detección de la enzima en las células infectadas.

Se utilizan sondas de ADN específicas del tipo de VHS, cebadores específicos de ADN para PCR y anticuerpos con el fin de diferenciar el VHS-1 del VHS-2. La distinción de ambos virus y las distintas cepas de cada uno de ellos también se efectúa por medio de los patrones de restricción por digestión del ADN vírico con una endonucleasa.

Serología

Las pruebas serológicas son útiles solamente para diagnosticar una infección primaria por VHS y para los estudios epidemiológicos. No son útiles para diagnosticar una enfermedad recurrente porque esta no se suele acompañar de un aumento significativo de los títulos de anticuerpo.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El VHS codifica diversas enzimas que actúan como diana para los fármacos antivíricos (cuadro 54-5) (capítulo 50). La mayoría de los fármacos antiherpéticos son análogos de nucleótidos y otros inhibidores de la polimerasa de ADN vírica, una enzima esencial para la replicación vírica y el mejor objetivo de los fármacos antivíricos. El tratamiento impide o acorta la evolución de la enfermedad primaria o recurrente. No se dispone de ningún tratamiento farmacológico que pueda eliminar una infección latente.

CUADRO 54-5. Tratamientos antivíricos aprobados por la FDA por infecciones por herpes virus

Herpes simple 1 y 2:	Inmunoglobulina varicela zóster
Aciclovir	Plasma inmunizado contra zóster
Penciclovir	Vacuna viva
Valaciclovir	
Famciclovir	**Virus Epstein-Barr:**
Adenosina arabinosa	Ninguno
Iododesoxiuridina	
Trifluridina	**Citomegalovirus:**
Virus varicela zóster:	Ganciclovir*
Aciclovir	Valganciclovir*
Famciclovir	Foscarnet*
Valaciclovir	Cidofovir*

*FDA, *Food and Drug Administration* estadounidense.
*También inhibe los virus herpes simple y varicela zóster.

El prototipo del fármaco anti-VHS aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense es **aciclovir (ACV). Valaciclovir** (éster valilo de ACV), **penciclovir, y famciclovir** (un derivado del penciclovir) tienen mecanismos de acción similares a ACV, aunque sus propiedades farmacológicas son distintas. Vidarabina (adenosina arabinosa, [Ara A]), idoxuridina (iododesoxiuridina) y trifluridina, también aprobadas por la FDA para el tratamiento de la infección por VHS, son menos eficaces. Aunque cidofovir y adefovir disponen de actividad frente a VHS, únicamente se ha autorizado la administración del primero como tratamiento de la infección por CMV.

El fármaco ACV es el fármaco anti-VHS dotado de una mayor eficacia. La fosforilación de ACV y penciclovir por parte de la **timidina cinasa** y otras enzimas celulares activa el fármaco como sustrato para la **polimerasa vírica de ADN.** Estos fármacos se incorporan al **ADN vírico e impiden su elongación** (véase figura 50-2). ACV, valaciclovir, penciclovir y famciclovir: 1) son relativamente poco tóxicos; 2) son eficaces para tratar los cuadros graves de infección por VHS y los primeros episodios de herpes genital, y 3) también se usan como tratamientos profilácticos.

La forma más frecuente de resistencia a estos fármacos es la que resulta de mutaciones que inactivan la timidina cinasa, impidiendo de esta forma la transformación del fármaco en su forma activa. La mutación de la polimerasa vírica de ADN también genera resistencia. Afortunadamente, las cepas resistentes parecen ser menos virulentas.

Ara A es menos soluble, menos potente y más tóxica que ACV. Trifluridina, penciclovir y ACV han sustituido a la iododesoxiuridina como agentes tópicos para el tratamiento de la queratitis herpética. Tromantadina, un derivado de la amantadina, está aprobada para el tratamiento tópico en otros países distintos de EE.UU. Actúa impidiendo la penetración y la formación de sincitios. Existen diversos tratamientos que no requieren prescripción médica, pero pueden ser eficaces para algunos individuos.

El VHS-1 se transmite casi siempre a partir de una lesión mucocutánea activada, por lo que la evitación del contacto

directo con las lesiones reduce el riesgo de contraer infección. No obstante, la infección puede ser asintomática y, por tanto, el virus se puede transmitir de manera inadvertida. Los médicos, las enfermeras, los dentistas y los técnicos deben ser especialmente cuidadosos al manipular tejidos o líquidos potencialmente infectados. El hecho de llevar guantes puede impedir el contagio de infecciones de los dedos (panadizo herpético). Los individuos con un panadizo herpético recurrente son muy contagiosos y pueden transmitir la infección a los pacientes. El virus se inactiva con rapidez al lavarlo con jabón.

A los pacientes con antecedentes de infección por VHS genital se les debe indicar que eviten tener relaciones sexuales mientras presentan los síntomas prodrómicos o lesiones, y que reanuden las relaciones sexuales solamente después de que las lesiones se hayan reepitelizado completamente, ya que el virus se puede transmitir a partir de lesiones cubiertas con costra. Los preservativos pueden ser útiles, y sin duda son mejor que nada, pero es posible que no confieran una protección integral.

Una mujer embarazada aquejada de una infección genital por VHS activa o que esté diseminando el virus de forma asintomática a través de la vagina puede transmitir el VHS al recién nacido al término de la gestación cuando el parto tenga lugar por vía vaginal. Esta transmisión se puede evitar por medio de una cesárea.

Actualmente no existe ninguna vacuna frente al VHS. Sin embargo, se están desarrollando vacunas inactivadas, de subunidades, híbridos del virus de la vaccinia y vacunas de ADN para evitar el contagio del virus o para tratar individuos infectados. Se está utilizando la glucoproteína D en diversas vacunas de subunidades. Se están desarrollando vacunas de ciclo único incapaces de producir infección (DISC) que utilizan virus vivos imitantes defectuosos que carecen de algunos genes esenciales. Tras su administración, el virus vacunal genera viriones no infectantes.

Virus varicela zóster

E1VVZ origina la entidad conocida como **varicela,** y cuando recurre provoca **herpes zóster** o **zona.** El VVZ comparte muchos rasgos con el VHS, como: 1) su capacidad para establecer infecciones latentes en las neuronas e infecciones recurrentes; 2) la importancia de la inmunidad celular para controlar y evitar una infección grave, y 3) la presencia de lesiones vesiculares características. Al igual que el VHS, el VVZ codifica una **timidina cinasa** y es sensible a los **fármacos antivíricos.** A diferencia del VHS, el VVZ se disemina predominantemente por **vía respiratoria.** La viremia se produce tras la replicación local del virus en el vías respiratorias, lo que da lugar a la formación de lesiones cutáneas por todo el cuerpo.

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

El VVZ posee el genoma más pequeño de los virus herpes humanos. El VVZ se replica de manera semejante, aunque más lenta y en un número menor de tipos celulares que el VHS. Los fibroblastos diploides humanos *ín vitro* y los linfocitos T activados, las células epiteliales y epidérmicas *in vivo*, toleran la replicaron productiva del VVZ. El VVZ establece infecciones latentes en las neuronas, al igual que el VHS; sin embargo, a diferencia de este último, sintetiza varios ARNs víricos y proteínas víricas específicas que se pueden detectar en las células.

PATOGENIA E INMUNIDAD

El VVZ se adquiere fundamentalmente por inhalación y la infección primaria se inicia en la mucosa de las vías respiratorias. La replicación del virus en el pulmón constituye una fuente destacada de contagio. A continuación, el virus progresa a través del torrente circulatorio y el sistema linfático hasta alcanzar las células del sistema reticuloendotelial (cuadro 54-6 y figuras 54-8 y 54-9). Se produce una viremia secundaria al cabo de 11 a 13 días y el virus se extiende por todo cuerpo y hasta la piel. El virus mantiene su asociación a las células y se transmite por interacción intercelular, salvo en el caso de las células epiteliales diferenciadas del pulmón y los queratinocitos de las lesiones cutáneas, las cuales pueden liberar partículas víricas infecciosas. El virus provoca un exantema dérmico vesiculopustuloso que se desarrolla a lo largo del tiempo en sucesivas erupciones. Con el exantema aparecen fiebre y síntomas sistémicos.

Tras la infección primaria, el virus pasa a un estado de latencia en los ganglios de la raíz dorsal o los nervios craneales. Después se puede reactivar en los adultos de mayor edad o en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular. Al reactivarse, el virus se replica y se disemina a lo largo de las vías nerviosas para infectar la piel y da lugar a un exantema vesicular a lo largo de todo el dermatoma, conocido como herpes zóster o zona.

Los anticuerpos desempeñan una importante función en la limitación de la diseminación virémica del VVZ y su presencia puede restringir la diseminación de este agente vírico. La inmunidad celular es esencial para limitar la progresión de la

CUADRO 54-6. Mecanismos patogénicos del virus varicela
! zóster (VVZ)

- La replicación inicial se produce en las vías respiratorias
- El WZ infecta las células epiteliales, fibroblastos, linfocitos T y neuronas
- El VVZ puede formar sincitios y extenderse directamente de célula a célula
- El virus se extiende mediante viremia, alcanzando la piel y provocando lesiones en oleadas sucesivas
- El VVZ puede evadir la eliminación por los anticuerpos; para controlar la infección es esencial la respuesta inmunitaria mediada por células. En los individuos inmunodeficientes puede aparecer un cuadro diseminado potencialmente mortal
- El virus establece una infección latente en las neuronas, normalmente de los ganglios de la raíz dorsal y los nervios craneales
- El herpes zóster es una enfermedad recurrente; es el resultado de la replicación del virus a lo largo de todo el dermatoma
- El herpes zóster puede ser el resultado de la depresión de la Inmunidad mediada por células y otros mecanismos de activación vírica

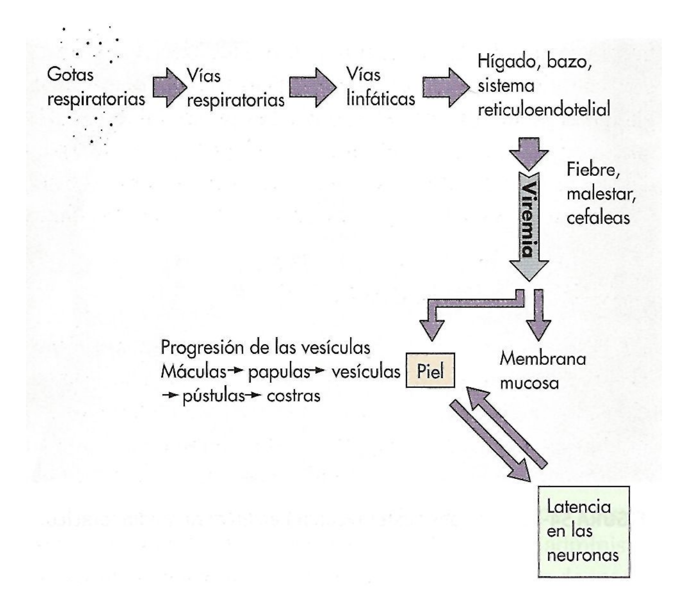


FIGURA 54-8. Mecanismo de diseminación del virus varicela zóster (VVZ) en el interior del organismo. Inicialmente el VVZ infecta las vías respiratorias y se extiende por el sistema reticuloendotelial y por viremia hasta alcanzar otras partes del organismo.

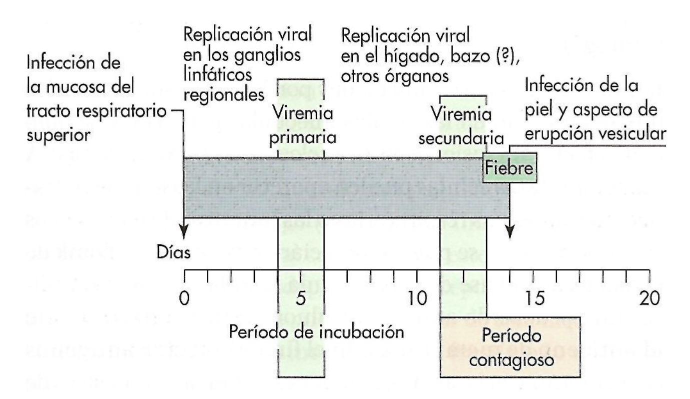


FIGURA 54-9. Evolución cronológica de la varicela. La evolución en los niños pequeños, que es la que se presenta en esta figura, generalmente es más corta y menos grave que en los adultos.

enfermedad y para curarla. El virus provoca enfermedades más diseminadas y más graves en ausencia de inmunidad celular (p. ej., en niños aquejados de leucemia) y puede recurrir cuando el sujeto se encuentra en estado de inmunodepresión. Aunque son importantes para la protección, las respuestas inmunitarias celulares contribuyen a la sintomatología. En los adultos, la respuesta excesiva provoca lesiones celulares adicionales y un cuadro de mayor gravedad (especialmente en el pulmón) de la infección primaria que la que se observa en los niños. El debilitamiento de la respuesta inmunitaria en una fase más avanzada de la vida constituye el principal factor en la recurrencia del VVZ y la aparición de un herpes zóster.

EPIDEMIOLOGÍA

El VVZ es extremadamente contagioso, y las tasas de infección superan el 90% entre los contactos domésticos vulnerables (cuadro 54-7). La enfermedad se extiende principalmente por la vía respiratoria, aunque también se puede diseminar por contacto directo con las vesículas cutáneas. Los pacientes son contagiosos antes y durante la sintomatología. Más del 90% de los adultos de países desarrollados presenta anticuerpos frente al VVZ. El herpes zóster es el resultado de la reactivación de una infección latente en el paciente. La enfermedad se desarrolla aproximadamente en el 10% al 20% de la población infectada por VVZ, y su incidencia aumenta al hacerlo la edad. Las lesiones de herpes zóster contienen virus viables y, por tanto, pueden ser una fuente de contagio de varicela a las personas carentes de inmunidad frente a esta infección (niños).

CUADRO 54-7. Epidemiología del virus varicela zóster

Factores de la enfermedad/víricas:
El virus provoca una infección para toda la vida
La enfermedad recurrente es fuente de contagio

Transmisión:
El virus se transmite principalmente por gotas respiratorias, así como por contacto directo

¿Quién corre riesgos?:
Niños (edad 5-9 años): enfermedad clásica moderada
Adolescentes y adultos: riesgo de enfermedad más grave con posible neumonía
Individuos inmunodeficientes y recién nacidos: riesgo de neumonía potencialmente mortal, encefalitis y varicela progresiva diseminada
Ancianos y adultos inmunodeficientes: riesgo de enfermedad recurrente (herpes zóster [zona])

Geografía/estación:
El virus se encuentra por todo el mundo
No hay incidencia por estación

Métodos de control:
Existen fármacos antivíricos.
La inmunidad puede reducirse en los ancianos
Existe inmunoglobulina contra virus zóster para individuos inmunodeficientes y otros expuestos al virus, así como para recién nacidos de madres que presenten la sintomatología a los 5 días de nacer
Existe una vacuna viva (cepa Oka) para niños

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La **varicela** representa uno de los cinco **exantemas infantiles clásicos** (junto con rubéola, roséola, eritema infeccioso y sarampión). La enfermedad es consecuencia de una infección primaria por VVZ; habitualmente se trata de una enfermedad moderada de la infancia, normalmente es sintomática, a pesar de que pueden existir infecciones asintomáticas (figura 54-9). La varicela se caracteriza por fiebre y un exantema maculopapuloso que aparece tras un período de incubación de unos 14 días (figura 54-10). En el plazo de unas horas, cada lesión maculopapular forma una vesícula de pared delgada sobre una base eritematosa («gota de rocío sobre pétalos de rosa») que tiene un diámetro aproximado de 2 a 4 mm. Esta vesícula es característica de la varicela. Cuando han trans-

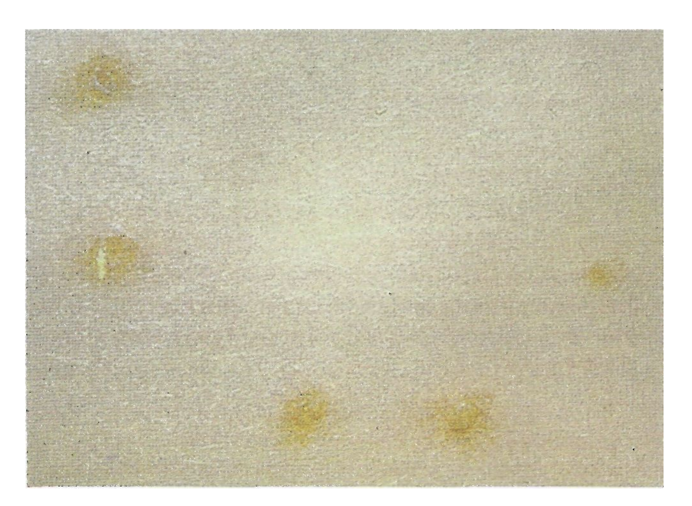


FIGURA 54-10. Exantema característico de la varicela en todas las fases de su evolución. (Tomado de HartCA, Broadhead RL: *A color atlas of pediatric infectious diseases,* London, 1992, Wolfe.)



FIGURA 54-11. Herpes zóster («zona») en un dermatoma torácico.

currido 12 horas, la vesícula se transforma en una pústula y empieza formar una costra, después de lo cual aparecen lesiones costrosas. Durante 3 a 5 días van apareciendo erupciones sucesivas de lesiones, y en cualquier momento se pueden observar todas las fases de las lesiones cutáneas.

El exantema se disemina a lo largo de todo el organismo, siendo más grave en el tronco que en las extremidades. Su presencia en el cuero cabelludo la diferencia de otras enfermedades exantémicas. Las lesiones son pruriginosas y provocan un rascado por parte del paciente que puede facilitar la infección bacteriana secundaria y la formación de cicatrices. Las lesiones de las membranas mucosas acostumbran a aparecer en boca, conjuntiva y vagina.

La infección primaria suele ser más grave en los adultos que los niños. La **neumonía intersticial** puede afectar a una proporción comprendida entre el 20% y el 30% de los pacientes adultos y puede llegar a ser mortal. La neumonía se debe a las reacciones inflamatorias en el punto inicial de la infección.

Como se ha dicho antes, el **herpes zóster** (zóster significa *tinturan o faja)* es una recurrencia de una infección latente por varicela adquirida por el paciente en un momento anterior de su vida. Normalmente, la aparición de las lesiones similares a la viruela va precedida de dolor intenso en el área inervada por el nervio. El exantema acostumbra a estar limitado a un dermatoma y se parece al de la varicela (figura 54-11). Hasta en el 30% de los pacientes de edad superior a 65 años que padecen un herpes zóster se desarrolla un síndrome de dolor crónico denominado **neuralgia postherpética** que puede persistir durante meses o años.

La infección por VVZ en pacientes inmunodeprimidos o recién nacidos puede dar lugar a una entidad grave, progresiva y potencialmente mortal. Los trastornos de la inmunidad celular en estos pacientes incrementan el riesgo de diseminación del virus hasta los pulmones, el cerebro y el hígado, lo que puede ser mortal. La enfermedad puede aparecer como respuesta a un contacto primario con la varicela, o bien debido a una enfermedad recurrente.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Citología

Los ECP de las células infectadas por VVZ son similares a los que se observan en las células infectadas por VHS, y se pueden detectar inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A y sincitios. Estas células pueden aparecer en las lesiones cutáneas, las muestras respiratorias o las muestras de biopsia. Los sincitios también se pueden apreciar en los frotis de Tzank de raspados de la base de una vesícula. También se puede utilizar una prueba de anticuerpos fluorescentes directos frente al antígeno de membrana con el fin de detectar antígenos de membrana en raspados de lesiones cutáneas o muestras de biopsia. La detección del antígeno y la prueba PCR son métodos sensibles para el diagnóstico de la infección por VVZ.

Aislamiento del virus

Es difícil aislar el VVZ en cultivos celulares debido a su labilidad durante el transporte al laboratorio y su deficiente replicación en condiciones *in vitro.* Los cultivos del material procedente de lesiones cutáneas cubiertas por costras (cinco o más días tras el inicio) acostumbran a arrojar resultados negativos para este virus. Los fibroblastos diploides humanos pueden tolerar la replicación del WZ y presentan unos ECP similares a los que se observan en las células infectadas por VHS, si bien su aparición requiere un período de incubación más prolongado.

Serología

Los análisis serológicos de detección de anticuerpos frente al VVZ se utilizan para investigar la inmunidad de un sujete frente al virus. Sin embargo, normalmente las concentraciones de anticuerpos son bajas, por lo que es preciso recurrir a aná-

lisis más sensibles, como el análisis de inmunofluorescencia y el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para lograr detectarlos. En los individuos que presentan un herpes zóster se puede detectar un incremento significativo de la concentración de anticuerpos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento puede ser adecuado en los pacientes adultos e inmunodeprimidos con infecciones por VVZ, así como en los sujetos con un herpes zóster, pero no suele ser necesario para los niños con varicela. Se ha aprobado la administración de **ACV, famciclovir y valaciclovir** en el tratamiento de las infecciones por VVZ. La polimerasa de ADN del WZ es mucho menos sensible al tratamiento con ACV que la enzima del VHS, por lo que se necesitan unas dosis más elevadas de ACV o bien la administración de famciclovir o valaciclovir como consecuencia de sus mejores características farmacodinámicas (véase cuadro 54-5). No existe ningún tratamiento satisfactorio, aunque los analgésicos y otros calmantes, los anestésicos tópicos, o la crema de capsacina pueden aliviar en cierta medida la neuralgia postherpética que aparece con posterioridad a un episodio de herpes zóster.

Al igual que en el caso de otros virus respiratorios, resulta difícil limitar la transmisión del VVZ. Puesto que la infección por VVZ en los niños suele ser moderada e induce una inmunidad para toda la vida, a menudo se recomienda el contacto de los niños con el VVZ cuando son pequeños. Sin embargo, las personas de alto riesgo (p. ej., niños inmunodeprimidos) se deben proteger frente al contacto con este patógeno.

Los pacientes inmunodeprimidos susceptibles de presentar una enfermedad grave se pueden proteger de esta mediante la administración de la **inmunoglobulina frente a la varicela zóster (VZIg).** La VZIg se prepara al mezclar plasma procedente de individuos seropositivos. La profilaxis con VZIg puede evitar la diseminación virémica capaz de producir enfermedad, aunque carece de eficacia como tratamiento para pacientes que presentan una varicela activa o un herpes zóster activo.

En EE.UU. y algunos otros países se ha autorizado la administración de una **vacuna atenuada** frente al VVZ (cepa Oka), la cual se administra a los 2 años de edad dentro del mismo programa que la vacuna del sarampión, la parotiditis y la rubéola. La vacuna induce la producción de una inmunidad humoral protectora y celular. Es eficaz como tratamiento profiláctico en individuos tras el contacto con el VVZ. Lo que es más significativo es que la vacuna confiere protección a los niños inmunodeficientes. La vacunación de adultos de mayor edad también dispone de eficacia para reforzar las respuestas antivíricas para limitar el inicio del zóster.

Virus de Epsteoini-EgirfTf

El virus de Epstein-Barr (VEB) ha evolucionado hasta convertirse en un parásito de los linfocitos B, y la enfermedad que provoca es un reflejo de esta asociación. El VEB se descubrió al hacer un estudio con microscopía electrónica de viriones herpes característicos en muestras de biopsia de una neoplasia de linfocitos B, el linfoma africano de Burkitt (LAfB). Su asociación a la mononucleosis infecciosa se reconoció de manera accidental cuando se tomó una muestra de suero de un técnico de laboratorio convaleciente de una mononucleosis infecciosa y se encontró que contenía el anticuerpo que identifica las células LAfB. Este hallazgo se confirmó posteriormente con un amplio estudio serológico realizado en estudiantes de universidad.

El VEB provoca una **mononucleosis infecciosa positiva para anticuerpos heterófllos** y presenta una relación etiológica con el **LAfB (linfoma endémico de Burkitt),** la **enfermedad de Hodgkin y** el **carcinoma nasofaríngeo.** El VEB también se ha asociado a linfomas de linfocitos B en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas. El **VEB estimula la proliferación e inmortaliza los linfocitos B** en los cultivos tisulares.

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

El VEB es un miembro de los Herpesviridae con un espectro de anfitriones muy restringido y un **tropismo tisular** definido por la limitada expresión celular de su receptor. Este receptor también constituye el **receptor del componente C3d del sistema de complemento (también llamado CR2 o CD21).** Se expresa en linfocitos B del ser humano y de monos del Nuevo Mundo, así como en algunas células epiteliales de la bucofaringe y nasofaringe. El VEB utiliza, asimismo, moléculas del CPH de clase II como correceptoras.

La infección por el VEB puede tener alguno de estos tres resultados:

1. El VEB se replica en los linfocitos B o células epiteliales permisivas a la replicación del VEB.
2. El VEB origina una infección latente en los linfocitos B en presencia de linfocitos T competentes.
3. El VEB estimula e inmortaliza los linfocitos B.

El VEB codifica más de 70 proteínas, de las cuales hay distintos grupos que se expresan en los distintos tipos de infecciones.

Las células epiteliales y los linfocitos B permisivos toleran la transcripción y la traducción de la proteína activadora transcripcional ZEBRA (péptido codificado por la región génica Z), la cual activa los genes precoces del virus y el ciclo vírico. Tras la síntesis de la polimerasa de ADN y la replicación del mismo, se sintetizan la cápside vírica y las glucoproteínas. Entre ellas figuran gp350/220 (glucoproteínas relacionadas de 350.000 y 220.000 Da), que es la proteína de adhesión vírica, y gp85 (85.000 Da). Las proteínas víricas producidas durante una infección productiva se definen y agrupan serológicamente como **antígeno precoz (AP), antígeno de cápside vírica (VCA) y glucoproteínas del antígeno de membrana** (AM) (tabla 54-3).

TABLA 54-3. Marcadores de la infección por virus Epsteín-Barr (VEB)

Nombre	Abreviatura	Características	Asociación biológica	Asociación clínica
Antígenos nucleares VEB	EBNA	Nuclear	Los EBNA son antígenos no estructurales, y son los primeros en aparecer; los EBNA se observan en todas las células infectadas y transformadas, y se unen al ADN celular	Los anti-EBNA se desarrollan en una fase avanzada de la infección
Antfgeno precoz	AE-R AE-D	Sólo citoplásmico Difuso en citoplasma y núcleo	El AE-R aparece antes que el AE-D; su aparición es el primer signo de que la célula infectada ha iniciado el ciclo lítico	En el linfoma de Burkitt se observan anti-AE-R En la mononucleosis infecciosa se observan anti-AE-D
Antígeno de cápside vírica	VCA	Citoplásmico	El VCA es un antígeno tardío; se encuentra en células productoras de virus	La IgM anti-VCA es transitoria; la IgG anti-VCA es persistente
Antígeno de membrana definido por linfocitos (LYDMA)	LYDMA		El LYDMA no se encuentra en las células del tinfoma de Burkitt; se encuentra en células infectadas *in vitro* y en células no productoras	El LYDMA no se puede detectar con anticuerpos
Antígeno de membrana	AM	Superficie celular	Los AM son glucoproteínas de envoltura	Igual que VCA
Anticuerpos heterófilos		Identificación del antígeno Paul-Bunnell en eritrocitos de oveja, caballo o vacuno	inducida por el VEB estimula la producción de anticuerpos heterófilos	En más del 50% de los pacientes aparecen síntomas precoces

AE, antígeno precoz; AM, antígeno de membrana; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein Barr; VCA, antígeno de cápside vírica.

Durante la infección no permisiva de los linfocitos B, las células contienen un pequeño número de genomas circulares de VEB semejantes a plásmidos que solamente se replican durante la división celular. Se expresan algunos genes víricos en función del estado del linfocito B; entre ellos se incluyen los **antígenos nucleares de Epstein-Barr (EBNA)** 1, 2, 3A, 3B y 3C; proteínas latentes **(PL); proteínas latentes de membrana (PLM) 1** y **2,** y dos pequeñas moléculas de ARN codificadas por el virus de Epstein-Barr (EBER), EBER-1 y EBER-2. Las moléculas EBNA y PL son proteínas de unión al ADN esenciales para establecer y mantener la infección (EBNA-1), la inmortalización (EBNA-2) y otras funciones. Las PLM son proteínas de membrana con actividad similar a oncogenes. Estas proteínas estimulan el crecimiento e inmortalizan los linfocitos B. El VEB establece su latencia en los linfocitos B de memoria en los que tan sólo se expresan la EBNA-1 y PLM-2, manteniendo el genoma en las células pero con un potencial mínimo de reconocimiento inmunológico de la célula infectada.

CUADRO 54-8. Mecanismos patogénicos del virus Epstein-Barr

El virus de la saliva inicia la infección de los epitelios orales y se extiende a los linfocitos B del tejido linfático
Hay una infección productiva de las células epiteliales y linfocitos B
El virus estimula el crecimiento de los linfocitos B (inmortalización)
Los linfocitos T eliminan y limitan el crecimiento excesivo de los linfocitos B y estimulan la latencia en los linfocitos B
Los linfocitos T *son necesarios para controlar la infección.* El papel de los anticuerpos es limitado
El VEB establece un estado de latencia en los linfocitos B de memoria y se reactiva como consecuencia de la activación de estas células
La respuesta de los linfocitos T (linfocitosis) contribuye a los síntomas de la **mononucleosis infecciosa**
Existe una asociación causal con el linfoma en los individuos ¡nmunodeprimidos y niños de África que viven en las regiones donde hay malaria (linfoma africano de Burkitt) y con el carcinoma nasofaríngeo en China

PATOGENIA E INMUNIDAD

El VEB se ha adaptado a los linfocitos B del ser humano, de modo que manipula y aprovecha las distintas fases del desarrollo de los mismos para establecer una infección que dura toda la vida del individuo al tiempo que promueve su transmisión. Las enfermedades causadas por el VEB son resultado de una respuesta inmunitaria hiperactiva (mononucleosis infecciosa) o bien de la ausencia de una respuesta inmunitaria eficaz (linfoma y leucoplasia de células vellosas).

La infección productiva de los linfocitos B y algunas células epiteliales de la bucofaringe, como las de las amígdalas (cuadro 54-8 y figura 54-12), estimula la eliminación del virus a través de la saliva para transmitirlo a otros anfitriones y establece una viremia para diseminar el virus a otros linfocitos B del tejido linfático y la sangre.

Las proteínas del VEB activan la proliferación de los linfocitos B a la vez que impiden la apoptosis (muerte celular programada). Los linfocitos T suelen controlar la proliferación de los linfocitos B. En ausencia de aquellos (como sucede en los cultivos tisulares), el VEB puede inmortalizar a los linfocitos B y promover la creación de estirpes de linfocitos B inmaduros. En condiciones *in vivo,* se producen la activación y la proliferación de los linfocitos B, como indica la producción espúrea de anticuerpo IgM frente al antígeno de Paul-Bunnell, denominado *anticuerpo heterófilo* (véase una explicación posterior relativa a la serología). La proliferación continua de lin-

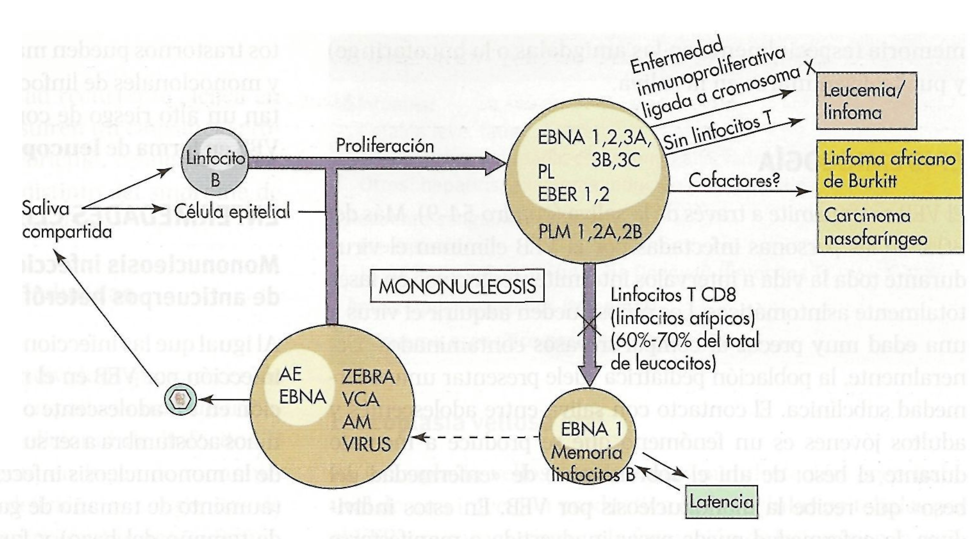


FIGURA 54-12. Evolución de la infección por virus de Epstein-Barr (VEB). La infección puede dar lugar a una infección lítica, latente o inmortalizante que se puede distinguir en función de la producción del virus y la expresión de distintas proteínas y antígenos víricos. Los linfocitos T limitan la proliferación excesiva de las células infectadas por VEB y mantienen la infección latente. AE, antígeno precoz; AM, antígeno de membrana; EBER, ARN codificado por el virus de Epstein-Barr; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; PL, proteína latente; PLM, proteína latente de membrana; VCA, antígeno de cápside vírica; ZEBRA, péptido codificado en la región genética Z.

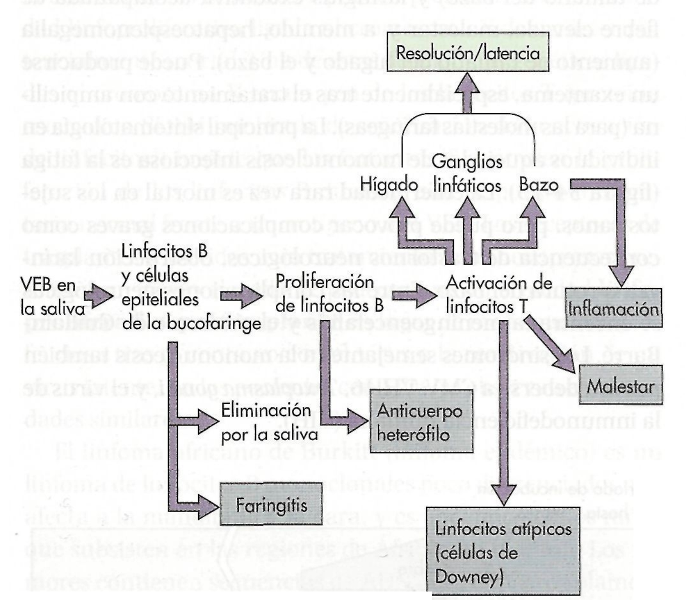


FIGURA 54-13. Patogenia del virus de Epstein-Barr (VEB). El VEB se adquiere por contacto íntimo entre personas a través de la saliva, e infecta los linfocitos B. La resolución de la infección por VEB y muchos de los síntomas de la mononucleosis infecciosa son consecuencia de la activación de los linfocitos T como respuesta a la infección.

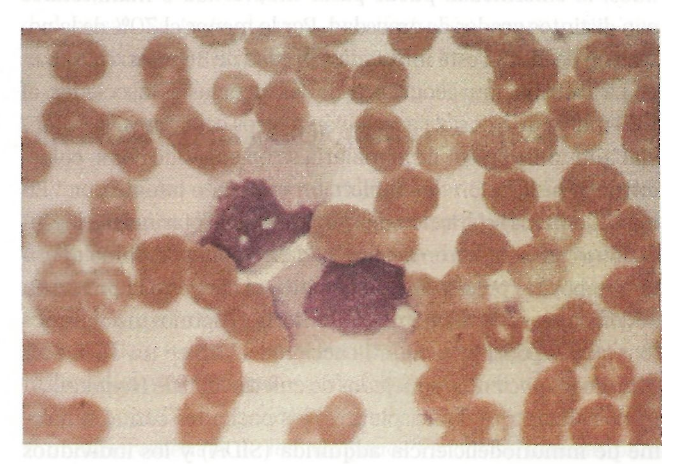


FIGURA 54-14. Linfocito T atípico (célula de Downey) característico de la mononucleosis infecciosa. Las células tienen un citoplasma más basófilo y más vacuolado que los linfocitos normales, y su núcleo puede ser ovalalado, reniforme o lobulado. El perímetro de la célula puede aparecer mellado por los hematíes vecinos.

focitos B junto con los efectos de otros cofactores pueden ocasionar el desarrollo de un linfoma.

Durante la infección productiva, en primer lugar se elaboran anticuerpos frente a los componentes del virión VCA y AM, y posteriormente frente al AE. Tras la resolución de la infección (lisis de las células infectadas productivas), se fabrican anticuerpos frente a los antígenos nucleares (EBNA). Los linfocitos T son esenciales para limitar la proliferación de los linfocitos B infectados por el VEB y controlar la enfermedad (figura 54-13). El VEB contrarresta algunas de las acciones protectoras de la respuesta de los linfocitos TH1 CD4 mediante la elaboración de un análogo de la interleucina-10 (BCRF-1) durante la infección productiva que inhibe las respuestas de dichos linfocitos y estimula el crecimiento de los linfocitos B.

La mononucleosis infecciosa aparece como consecuencia de una «guerra civil» entre los linfocitos B infectados por el VEB y los linfocitos T protectores. Los linfocitos T se rodean de linfocitos B infectados y son activados por los péptidos antigénicos víricos presentados en moléculas del CPH de tipos I y II. La **linfocitosis** clásica (aumento de linfocitos mononucleares), la hipertrofia de los órganos linfoides (ganglios linfáticos, bazo e hígado) y el malestar asociados a la mononucleosis infecciosa provienen principalmente de la activación y la proliferación de los linfocitos T. Estos tienen el aspecto de linfocitos atípicos (también llamados **células de Downey)** (figura 54-14). Durante la segunda semana de la infección aumenta su número en la sangre periférica, representando en ese momento del 10% al 80% del recuento leucocitario. Los niños desarrollan una respuesta inmunitaria menos activa frente a la infección por VEB y, por tanto, su enfermedad es muy leve.

El virus persiste al menos en un linfocito B de memoria por mililitro de sangre durante toda la vida del individuo. El VEB se puede reactivar cuando se activan los linfocitos B de

memoria (especialmente en las amígdalas o la bucofaringe) y puede diseminarse en la saliva.

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB se transmite a través de la saliva (cuadro 54-9). Más del 90% de las personas infectadas por el VEB eliminan el virus durante toda la vida a intervalos intermitentes incluso en fases totalmente asintomáticas. Los niños pueden adquirir el virus a una edad muy precoz al compartir vasos contaminados. Generalmente, la población pediátrica suele presentar una enfermedad subclínica. El contacto con saliva entre adolescentes y adultos jóvenes es un fenómeno que se produce a menudo durante el beso; de ahí el sobrenombre de «enfermedad del beso» que recibe la mononucleosis por VEB. En estos individuos, la enfermedad puede pasar inadvertida o manifestarse con distintos grados de gravedad. Por lo menos el 70% de la población de EE.UU. está infectada a la edad de 30 años.

La distribución geográfica de las neoplasias asociadas al VEB indica una posible asociación a otros cofactores. El potencial inmunosupresor de la malaria se ha sugerido como cofactor de la progresión de la infección crónica o latente por VEB hasta LAfB. La restricción del carcinoma nasofaríngeo a los individuos que residen en determinadas regiones de China apunta una posible predisposición genética al cáncer o la presencia de cofactores en los alimentos o el entorno. Algunos mecanismos más sutiles podrían facilitar la acción del VEB en un 30% a un 50% de los pacientes aquejados de enfermedad de Hodgkin.

Los receptores de trasplantes, los pacientes con el síndrome de inmunodefíciencia adquirida (SEDA) y los individuos con inmunodeficiencias genéticas tienen un alto riesgo de padecer trastornos linfoproliferativos provocados por el VEB. Estos trastornos pueden manifestarse con linfomas policlonales y monoclonales de linfocitos B. Estos sujetos también presentan un alto riesgo de contraer una infección productiva por VEB en forma de **leucoplasia vellosa oral.**

CUADRO 54-9. Epidemiología del virus Epstein-Barr

Factores de la enfermedad/víricos:
El virus provoca una infección que dura toda la vida
La enfermedad recurrente es causa de contagio
El virus puede provocar diseminación asintomática

Transmisión:
La transmisión se produce a través de la saliva, contacto oral íntimo («enfermedad del beso»), o compartiendo objetos como cepillos de dientes y vasos

¿Quién corre riesgos?:
Los niños, que pueden ser asintomáticos o presentar una sintomatología leve
Adolescentes y adultos: riesgo de mononucleosis infecciosa
Individuos inmunodeficientes: de riesgo máximo de padecer una enfermedad neoplásica con riesgo de muerte

Geografía/estación:
La mononucleosis infecciosa tiene una distribución mundial
Existe una relación etiológica con el linfoma africano de Burkitt en el cinturón de la malaria de África
No hay incidencia por estación

Métodos de control:
No existen métodos de control

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Mononucleosis infecciosa con producción de anticuerpos heterófilos

Al igual que las infecciones causadas por otros virus herpes, la infección por VEB en el niño es mucho más leve que la infección en un adolescente o adulto. De hecho, la infección en los niños acostumbra a ser subclínica. La tríada de síntomas clásicos de la mononucleosis infecciosa se compone de linfadenopatía (aumento de tamaño de ganglios), esplenomegalia (aumento de tamaño del bazo) y faringitis exudativa acompañada de fiebre elevada, malestar y, a menudo, hepatoesplenomegalia (aumento de tamaño del hígado y el bazo). Puede producirse un exantema, especialmente tras el tratamiento con ampicilina (para las molestias faríngeas). La principal sintomatología en individuos aquejados de mononucleosis infecciosa es la fatiga (figura 54-15). La enfermedad rara vez es mortal en los sujetos sanos, pero puede provocar complicaciones graves como consecuencia de trastornos neurológicos, obstrucción laríngea o rotura del bazo. Entre las complicaciones neurológicas se encentra la meningoencefalitis y el síndrome de Guillain-Barré. Los síndromes semejantes a la mononucleosis también pueden deberse a CMV, VHH6, *Toxoplasma gondü*, y el virus de la inmunodefíciencia humana (VIH).

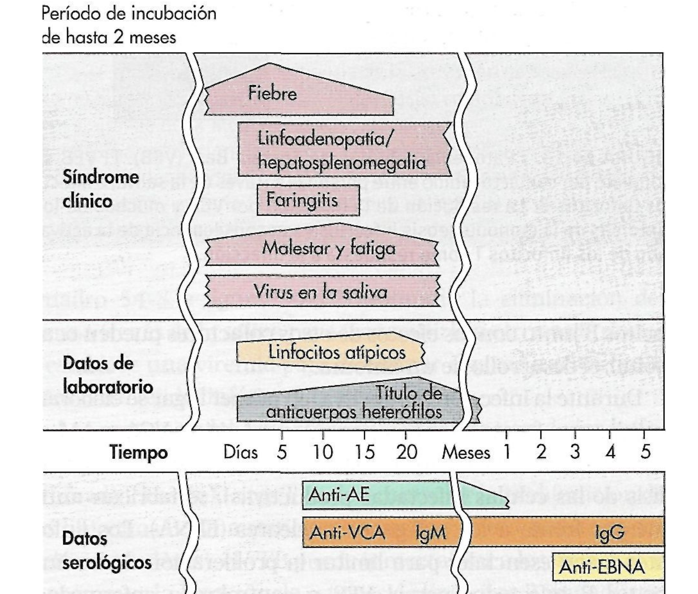


FIGURA 54-15. Evolución clínica de la mononucleosis infecciosa y resultados de laboratorio de los pacientes con una infección. La infección por virus de Epstein-Barr (VEB) puede ser asintomática o bien producir síntomas de mononucleosis. El período de incubación puede durar hasta 2 meses. AE, antígeno precoz; ANEB, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; VCA, antígeno de la cápside vírica.

Cuadro crónico

El VEB puede causar una enfermedad recurrente cíclica en algunos individuos. Estos pacientes sufren un cansancio crónico y también pueden presentar febrícula, cefaleas e inflamación faríngea. Este trastorno es distinto del síndrome de fatiga crónica, cuya etiología es desconocida.

Enfermedades linfoproliferativas inducidas por el virus de Epstein-Barr

Durante la infección por el VEB, los individuos que carecen de la inmunidad de los linfocitos T pueden padecer una enfermedad linfoproliferativa leucemoide policlonal de linfocitos B potencialmente mortal y un linfoma en lugar de mononucleosis infecciosa. Los sujetos con deficiencias congénitas de la función de los linfocitos T pueden presentar una enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X de carácter potencialmente mortal. Una de estas deficiencias genéticas ligadas al cromosoma X en un gen de los linfocitos T (proteína asociada a SLAM [molécula de señalización de la activación de linfocitos]) impide que los linfocitos T controlen la proliferación de los linfocitos B durante una respuesta inmunitaria normal frente a un antígeno o el VEB. Los receptores de trasplantes sometidos a un tratamiento inmunosupresor presentan un riesgo elevado de padecer una enfermedad **linfoproliferativa postrasplante** en lugar de mononucleosis infecciosa tras el contacto con el virus o la reactivación de un virus latente. En los pacientes con SIDA se observan enfermedades similares.

El linfoma africano de Burkitt (linfoma endémico) es un linfoma de linfocitos B monoclonales poco diferenciados que afecta a la mandíbula y la cara, y es endémico en los niños que subsisten en las regiones de África con malaria. Los tumores contienen secuencias de ADN del VEB, pero solamente expresan el antígeno vírico EBNA-1. Ocasionalmente pueden observarse viriones en las imágenes de microscopía electrónica de material infectado. Además del ADN del VEB, las células tumorales contienen translocaciones cromosómicas que yuxtaponen el oncogén *C-myc* a un promotor muy activo, como un promotor genético de las inmunoglobulinas [t(8;14), t(8;22), t(8;2)]. Las células tumorales también son relativamente invisibles al control inmunitario. No se ha definido el mecanismo por medio del cual la malaria estimula la participación del VEB en la LAfB. El VEB también está asociado al linfoma de Burkitt en personas que residen en otras partes del mundo, aunque en mucha menor magnitud. Muchos **linfomas de Hodgkin** también se pueden atribuir al VEB.

El **carcinoma nasofaríngeo** es endémico en Asia, afecta a la población adulta y contiene ADN del VEB en las células tumorales. A diferencia del linfoma de Burkitt, en el cual las células tumorales proceden de los linfocitos, las células tumorales del carcinoma nasofaríngeo son de origen epitelial.

CUADRO 54-10. Diagnóstico del virus de Epstein-Barr

Síntomas:
Cefalea leve, fatiga, fiebre
Tríada: linfoadenopatía, esplenomegalia, faringitis exudativa
Otros: hepatitis, exantema inducido por ampicilina

Recuento sanguíneo completo:
Hiperplasia
Linfocitos atípicos (células de Downey) (linfocitos T)

Anticuerpos heterófilos (temporal)

Anticuerpo específico para el antígeno VEB

Leucoplasia vellosa oral

La leucoplasia vellosa oral es una manifestación poco habitual de una infección productiva de las células epiteliales por el VEB y se caracteriza por la formación de lesiones en la cavidad bucal. Se trata de una manifestación oportunista que aparece en pacientes con SIDA.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La mononucleosis infecciosa inducida por el VEB se diagnostica en función de los **síntomas** (cuadro 54-10), el hallazgo de linfocitos atípicos y la presencia de **linfocitosis** (células mononucleares que constituyen del 60% al 70% del recuento leucocitario con un 30% de linfocitos atípicos), **anticuerpos heterófilos** y anticuerpos frente a los antígenos víricos. El aislamiento del virus no es práctico. El análisis con sondas de ADN y por PCR del genoma vírico y la identificación por inmunofluorescencia de los antígenos víricos se utilizan para obtener indicios de la infección.

Los **linfocitos atípicos** probablemente constituyan la primera indicación detectable de una infección por VEB. Estas células aparecen al comienzo de los síntomas y desaparecen al remitir la enfermedad.

Los **anticuerpos heterófilos** son consecuencia de una activación inespecífica similar a la mitógena de los linfocitos B por parte del VEB y a la producción de un amplio repertorio de anticuerpos. Entre estos anticuerpos cabe citar un anticuerpo heterófilo IgM que reconoce el antígeno Paul-Bunnell en los hematíes de oveja, caballo y vaca, pero no en las células de riñon de cobaya. La respuesta de anticuerpos heterófilos suele detectarse hacia el final de la primera semana del cuadro y se mantiene a lo largo de varios meses. Es un excelente indicativo de una infección por VEB en el adulto, pero su fiabilidad es menor en los niños y en los recién nacidos. Las pruebas con células de caballo (Monospot) y de ELISA son rápidas y se utilizan con frecuencia para la detección de anticuerpos heterófilos.

Los análisis serológicos de anticuerpos frente a antígenos víricos suponen un método más fiable que los anticuerpos heterófilos para confirmar el diagnóstico de la mononucleosis causada por el VEB (véanse figura 54-15 y tabla 54-4). Cualquiera de los siguientes hallazgos indica una infección por VEB: 1) anticuerpo IgM del VCA; 2) presencia de anticuerpo

TABLA 54-4 Perfil serológlco de las infecciones por virus Epsteln-Barr

Situación clínica del paciente	Anticuerpos heterófilos	Anticuerpos específicos del VEB				
		IgM anti-VCA	IgG anti-VCA	(EA)	EBNA	Comentario
Vulnerable	-	-	-	-	-	-
Infección primaria aguda	+	+	+	+	-	-
Infección primaria crónica	-	-	+	+	-	-
Infección antigua	-	-	+	-	+	-
Infección reactivada	-	-	+	+	+	EA restringido o difuso
Llnfoma de Burkitt	-	-	+	+	+	Solamente EA restringido
Carcinoma nasofaríngeo	-	-	+	+	+	Solamente EA difuso

Modificado de Balows A et al, editors: *Laboratory diagnosis ofinfectious diseases: Principies and practices,* New York, 1988, Springer-Verlag.
EA, antígeno precoz; EBNA, antígeno nuclear de Epstem-Barr; Ig, inmunoglobulina; VCA, antígeno de cápside vírica.

VCA y ausencia de anticuerpo EBNA, o 3) incremento de los anticuerpos frente al VCA y el antígeno precoz. El hallazgo de anticuerpos frente a VCA y EBNA en el suero indica que la persona ha padecido una infección anterior. La elaboración de anticuerpos frente a EBNA requiere la lisis de la célula infectada y habitualmente indica el control por los linfocitos T de la enfermedad activa.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No existe ningún tratamiento ni vacuna eficaz para la enfermedad provocada por VEB (véase cuadro 54-5). La naturaleza ubicua del virus y su potencial de diseminación asintomática dificultan enormemente el control de la infección. Sin embargo, la infección genera una inmunidad que se mantiene a lo largo de toda la vida. Por ello, la mejor forma de prevenir la mononucleosis infecciosa es el contacto con el virus durante los primeros años de vida, ya que la enfermedad es más benigna en los niños.

Citoiíü chollo'WPiin

El CMV es un microorganismo patógeno humano habitual que infecta a un 0,5% a 12,5% de los recién nacidos, y aproximadamente un 40% de las mujeres que acuden a un centro especializado en enfermedades de transmisión sexual. Se trata de la causa vírica más frecuente de **anomalías congénitas.** A pesar de que habitualmente origina una enfermedad leve o asintomática en los niños y los adultos, el CMV reviste una especial relevancia como **patógeno oportunista en los pacientes inmunodeprimidos.**

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

El CMV pertenece a la subfamilia Betaherpesvirinae y se considera un patógeno linfotropo. Posee el genoma mayor de los virus herpes humanos. Contrastando con la definición tradicional de virus, que afirma que una partícula de virión contiene ADN o ARN, los estudios actuales indican que el CMV transporta ARNm en su partícula vírica, el cual se introduce en la célula para facilitar la infección. El CMV humano se replica solamente en células humanas. Los fibroblastos, las células epiteliales, los macrófagos y otras células toleran la replicación del CMV El virus establece una infección latente en los linfocitos mononucleares, las células del estroma de la médula ósea y otras células.

CUADRO 54-11. Mecanismos patogénicos del citomegalovirus (CMV)

- El CMV se adquiere a través de la sangre, el tejido y la mayoría de secreciones corporales
- El CMV provoca una infección productiva de células epiteliales y de otro tipo
- El CMV establece latencia en los linfocitos T, macrófagos y otras células
- La inmunidad mediada por células es necesaria para la curación, a la vez que contribuye a los síntomas. El papel de los anticuerpos es limitado
- La supresión de la inmunidad mediada por células permite la recurrencia y un cuadro grave
- El CMV generalmente provoca una infección subclínica

PATOGENIA E INMUNIDAD

La patogenia del CMV es similar en muchos aspectos a la de otros virus herpes (cuadro 54-11). El CMV es un parásito de enorme eficacia que establece con facilidad infecciones persistentes y latentes en lugar de una infección lítica amplia. El CMV suele asociarse a células y se disemina por el organismo a través de las células infectadas, en especial de los linfocitos y los leucocitos. El virus se reactiva como consecuencia de un estado de inmunodepresión (p. ej., corticoides, infección por VIH) y, posiblemente, por estimulación alogénica (p. ej., respuesta del organismo anfitrión a células trasfundidas o trasplantadas).

La inmunidad celular es esencial para eliminar y controlar el crecimiento excesivo de la infección por CMV No obstante, dispone de varios mecanismos para eludir la respuesta inmunitaria. La infección por este patógeno vírico altera la función de los linfocitos y los leucocitos. El virus impide la presentación de antígenos tanto a los linfocitos T citotóxicos CD8 como a los linfocitos T CD4 al inhibir la expresión de las mo-

léculas del CPH de tipo I en la superficie celular e interferir en la expresión inducida por citocinas de las moléculas del CPH de tipo II en las células presentadoras de antígenos (entre las que se encuentran las células infectadas). Una proteína vírica impide, asimismo, el ataque de las células infectadas por CMV por parte de los linfocitos T citotóxicos naturales. Al igual que el VEB, el CMV codifica un análogo de la interleucina-10 que inhibiría las respuestas inmunitarias protectoras de tipo TH1.

EPIDEMIOLOGÍA Y ENFERMEDADES CLÍNICAS

En casi todos los casos, el CMV se replica y disemina sin originar sintomatología alguna (tabla 54-5). La activación y la replicación de este virus en el riñon y las glándulas secretoras promueve su diseminación a través de la orina y las secreciones corporales. El CMV se puede aislar de la orina, sangre, lavados faríngeos, saliva, lágrimas, leche materna, semen, heces, líquido amniótico, secreciones vaginales y cervicales, y tejidos obtenidos para trasplantes (tabla 54-6 y cuadro 54-12). El virus se transmite a otros sujetos a través de transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos. Las vías congénita, oral y sexual, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes de tejidos constituyen las principales formas de transmisión del CMV. La enfermedad asociada al CMV representa un trastorno oportunista que rara vez origina síntomas en el anfitrión inmunocompetente, pero que puede dar lugar a una enfermedad grave en sujetos inmunodeficientes o inmunodeprimidos, como un paciente con SIDA o un recién nacido (figura 54-16).

TABLA 54-5. Fuentes de infección del citomegalovirus

Grupo de edad	Origen
Recién nacido	Transmisión transplacentaria, infección intrauterina, secreciones cervicales
Lactante o niño	Secreciones corporales: leche materna, saliva, lágrimas, orina
Adulto	Transmisión sexual (semen), transfusiones de sangre, trasplante de órgano

Infección congénita

Bí *CMV es la causa vírica más prevalente de enfermedades congénitas.* Un porcentaje significativo (0,5%-2,5%) de los recién nacidos en EE.UU. está infectado por CMV en el momento de nacer, y un gran porcentaje de los lactantes se infecta durante los primeros meses de vida. Aproximadamente el 10% de los recién nacidos afectados (4000 al año) presenta indicios clí-

TABLA 54-6. Síndromes asociados a citomegalovirus

Tejido	Niños/Adultos	Pacientes inmunodeprimidos
Presentación predom nante	**Asintomático**	**Enfermedad diseminada, cuadro grave**
Ojos	-	Coriorretinitis
Pulmones	-	Neumonía, neumonitis
Tubo digestivo	-	Esofagitis, colitis
Sistema nervioso	Polineuritis, mielitis	Meningitis y encefalitis, mielitis
Sistema linfoide	Síndrome de mononucleosis, síndrome postransfusión	Leucopenia, linfocitosis
Órganos principales	Carditis*, hepatitis*	Hepatitis
Recién nacidos	Sordera, calcificación intracerebral, microcefalia, retraso mental	

* Complicación de una mononucleosis o un síndrome postransfusión.

CUADRO 54-12. Epide miologia de la infección por citomegalovirus

Factores de la enfermedad/víricos:
El virus provoca una infección para toda la vida
La enfermedad recurrente es fuente de contagio
El virus puede provocar diseminación asintomática

Transmisión:
La transmisión se produce por sangre, trasplantes de órganos y todas las secreciones (orina, saliva, semen, secreciones cervicales, leche materna y lágrimas)
El virus se transmite por vía oral y sexual en transfusiones de sangre, trasplantes de tejido, *m útero,* en el momento de nacer y por lactancia

Geografía/estación:
El virus se encuentra por todo el mundo
No hay incidencia por estación

¿Quién corre riesgos?:
Neonatos. Los recién nacidos de madres que presentan seroconversión a término: riesgo elevado de defectos congénitos
Personas sexualmente activas
Receptores de sangre y órganos
Pacientes quemados
Personas inmunodeprimidas: enfermedad sintomática y recurrente

Métodos de control:
Existen fármacos antivíricos disponibles para pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida
El análisis de existencia de citomegalovirus en los potenciales donantes de sangre y órganos reduce su transmisión

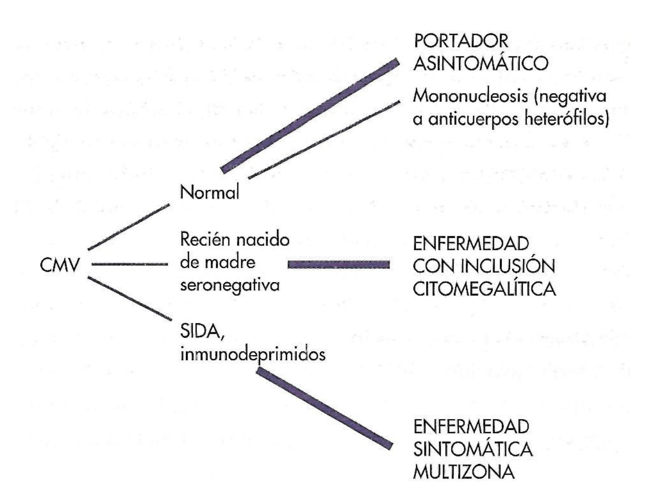


FIGURA 54-16. Resultados de la infección por citomegalovirus (CMV). El desenlace de la infección por CMV depende, fundamentalmte, del estado inmunitario del paciente.

nicos de la enfermedad, como talla pequeña, trombocitopenia, microcefalia, calcificación intracerebral, ictericia, hepatosplenomegalia y exantema **(enfermedad de inclusión citomegálica).** Las consecuencias habituales de la infección congénita por CMV son una pérdida auditiva unilateral o bilateral y el retraso mental. El riesgo de anomalías congénitas graves es extremadamente elevado en los niños nacidos de madres que padecieron infecciones primarias por CMV durante el embarazo.

Los fetos se infectan con el virus a través de la sangre de la madre (infección primaria) o por un virus que ascendió a través del cuello uterino (tras una recidiva). Los síntomas de infección congénita son menos graves o se pueden evitar con la respuesta inmunitaria de una madre seropositiva. La infección congénita por CMV se documenta mejor mediante el aislamiento del virus de la orina del lactante durante la primera semana de vida.

Infección perinatal

En EE.UU., hasta el 20% de las mujeres embarazadas son portadoras del CMV en el cuello uterino al final de la gestación y tienen la probabilidad de padecer una reactivación del virus durante el embarazo. Aproximadamente la mitad de los recién nacidos a través de un cuello infectado adquieren la infección por CMV y se transforman en difusores del virus a las 3 o 4 semanas de edad. Los recién nacidos también adquieren el CMV a partir de la leche materna o el calostro. La infección perinatal no provoca ninguna entidad clínica en los niños sanos nacidos a término.

Los recién nacidos también pueden adquirir el CMV mediante transfusiones de sangre. Un 13,5% de los lactantes seronegativos expuestos a sangre de donantes seropositivos adquiere la infección por CMV a lo largo del período posnatal inmediato. En los recién nacidos prematuros puede darse una infección clínica significativa, con neumonía y hepatitis, cuando se exponen al CMV mediante transfusiones de sangre.

Infección en niños y adultos

Tan sólo un 10% al 15% de los adolescentes está infectados por CMV, pero su número aumenta hasta el 50% al 85% de los adultos estadounidenses a los 40 años de edad. El CMV es más prevalente en la población de zonas desfavorecidas desde el punto de vista socioeconómico que subsisten en condiciones de hacinamiento, así como en los habitantes de los países en vías de desarrollo. El CMV es una **enfermedad de transmisión sexual.** El título de CMV en el semen es el más elevado de todas las secreciones corporales. Alrededor de un 40% de las mujeres que acuden a clínicas especializadas en enfermedades de transmisión sexual ha contraído recientemente la infección por este virus.

A pesar de que la mayoría de infecciones por CMV adquiridas durante la edad adulta joven son asintomáticas, los pacientes pueden presentar un síndrome de **mononucleosis heterófila negativa.** Los síntomas de la enfermedad por CMV son similares a los de la infección por VEB, pero con una faringitis y linfadenopatía de menor gravedad (véase figura 54-16). A pesar de que la infección por CMV estimula una proliferación excesiva de linfocitos T (linfocitosis atípica) semejante a la que se observa en la infección por VEB, no existen anticuerpos heterófilos. La ausencia de este tipo de anticuerpos refleja las diferencias en las células diana y la acción de los virus sobre estas últimas. Se debe sospechar una infección por CMV en cualquier paciente que presente mononucleosis heterófila negativa o en los que presentan signos de hepatitis, pero obtienen resultados negativos en los análisis de hepatitis A, B y C.

Transmisión vía transfusión y trasplante

La transmisión del CMV a través de la sangre casi siempre provoca una infección asintomática; si existen síntomas, es típico que remeden a los de la mononucleosis. Habitualmente, entre 3 y 5 semanas después de la transfusión aparece fiebre, esplenomegalia y linfocitosis atípica. También pueden aparecer neumonía y hepatitis moderada. El CMV también se puede transmitir por trasplante de órganos (p. ej., riñones, médula ósea), y con frecuencia se reactivará la infección por CMV en los receptores de trasplantes durante los períodos de inmunosupresión intensa.

Infección en un anfitrión inmunodeprimido

El CMV es un germen infeccioso oportunista destacado. En los pacientes inmunodeprimidos provoca una enfermedad sintomática primaria o recurrente (véase tabla 54-6).

La afectación pulmonar producida por el CMV **(neumonía y neumonitis)** es un resultado habitual en los pacientes inmunodeprimidos, que puede llegar a ser mortal en ausencia de tratamiento. Además, a menudo el CMV provoca recidivas en los pacientes con una inmunodepresión grave (p. ej., del 10% al 15% de los pacientes con SIDA). La neumonía intersticial y la encefalitis también pueden deberse a la infección por el CMV, pero pueden ser difíciles de distinguir de las infecciones causa-

das por otros microorganismos oportunistas. La colitis o la esofagitis por CMV pueden afectar hasta al 10% de los pacientes aquejados de SIDA. La esofagitis por CMV puede parecerse a la esofagitis por *Candida*. Un pequeño porcentaje de los pacientes inmunodeprimidos puede padecer una infección gastrointestinal por CMV. Los pacientes con colitis por CMV acostumbran a presentar diarrea, adelgazamiento, anorexia y fiebre.

El CMV también es responsable del **fracaso de un gran número de trasplantes de riñon** como consecuencia de la replicación del virus en el injerto tras su reactivación en el riñon trasplantado o a la infección del receptor.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Histología

La característica histológica distintiva de la infección por CMV es la **célula citomegálica,** la cual es una **célula de gran tamaño** (25 a 35 mm de diámetro) que contiene **un cuerpo de inclusión intranuclear basófllo central denso, un «ojo de buho»** (tabla 54-7; figura 54-17). Estas células infectadas se pueden encontrar en cualquier tejido del cuerpo y en la orina, y se cree que su origen es epitelial. Las inclusiones se observan con facilidad por medio de la tinción de Papanicolaou o de hematoxilina-eosina.

Técnicas inmunológicas y con sondas de ADN

Se puede obtener un diagnóstico rápido y sensible mediante la detección de antígeno vírico por inmunofluorescencia o ELISA o del genoma vírico por PCR u otras técnicas relacionadas en células procedentes de una biopsia o bien de muestras de sangre, lavado broncoalveolar u orina (véase figura 17-3).

Cultivo

El CMV solamente crece en cultivos celulares de fibroblastos diploides y, por lo general, se debe mantener por lo menos durante 4 a 6 semanas, debido a que los ECP característicos se desarrollan con lentitud en las muestras con títulos muy bajos de virus. El aislamiento del virus es especialmente fiable en los pacientes inmunodeprimidos, cuyas secreciones suelen presentar títulos elevados del vixus. Por ejemplo, los títulos de virus viable pueden ser mayores de 10^6 en el semen de pacientes con SIDA,

Se pueden conseguir resultados más rápidos mediante la centrifugación de una muestra del paciente en células crecidas en un cubreobjetios en el interior de un shell vial. Las muestras se examinan al cabo de uno a dos días de incubación mediante inmunofluorescencia indirecta respecto a la presencia de uno o más antígenos precoces inmediatos víricos.

Serología

Normalmente la seroconversión es un detector excelente de una infección primaria por CMV. Los títulos de anticuerpo IgM específico del CMV pueden ser muy elevados en los pacientes con SIDA. Sin embargo, también pueden aparecer anticuerpos IgM específicos del CMV durante su reactivación, por lo que no es un indicador fiable de una infección primaria.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La FDA estadounidense ha autorizado la administración de los fármacos **ganciclovir** (dihidroxipropoximetil guanina), **valganciclovir** (esteroides valilo de ganciclovir), **cidofovir y foscarnet** (ácido fosfonofórmico) para el tratamiento de enfermedades específicas asociadas a la infección por el CMV en pacientes inmunodeprimidos (véase cuadro 54-5). El ganciclovir es semejante desde el punto de vista estructural a ACV; es fosforilado y activado por una enzima codificada por el CMV, inhibe la polimerasa vírica de ADN y provoca la finalización de síntesis de la cadena del ADN (capítulo 50). La toxicidad de ganciclovir es mayor que la correspondiente a ACV. Ganciclovir se puede utilizar para tratar infecciones graves por CMV en pacientes inmunodeprimidos. Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir de administración por vía oral que se convierte

TABLA 54-7. Pruebas de laboratorio para diagnosticar una infección por citomegalovirus

Prueba	Resultado
Citología e histología*	Cuerpo de inclusión de «ojo de buho» Detección del antígeno Hibridación *in situ* de la sonda de ADN Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
Cultivo celular	Efecto citológico en fibroblastos diploides humanos Detección por inmunofluorescencia de antígenos precoces (más frecuente) PCR
Serología	Infección primaria

*Las muestras tomadas para el análisis pueden ser de orina, saliva, sangre, lavado broncoalveolar y biopsia tisular.

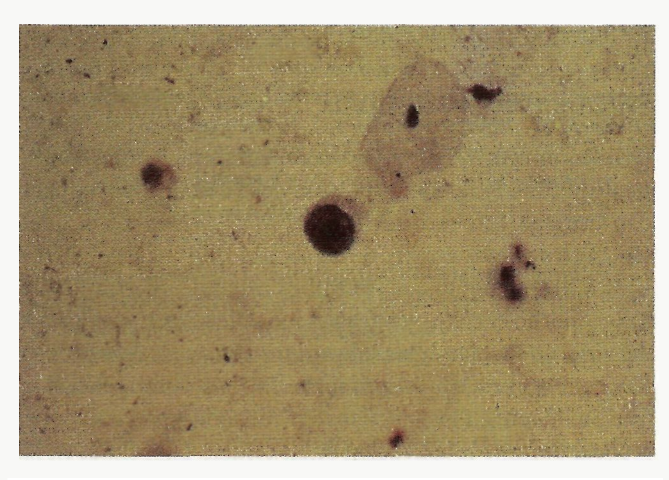


FIGURA 54-17. Célula infectada por un citomegalovirus en la que se aprecia la presencia de un cuerpo de inclusión nuclear basófilo.

en ganciclovir en el hígado y dispone de una biodisponiblidad superior a la de este último. Cidofovir es un análogo fosforilado del nucleósido citidina cuya activación no requiere ninguna enzima vírica. Por su parte, foscarnet es una molécula sencilla que inhibe la polimerasa de ADN al imitar la fracción pirofosfato de los trifosfatos de nucleótidos.

El CMV se transmite esencialmente por vía sexual, trasplante de tejidos y transfusiones de sangre, por lo que su transmisión por estas vías es evitable. El semen es el principal vector de la diseminación sexual del CMV a los contactos homosexuales y heterosexuales. El uso de preservativos o la abstinencia limitaría la diseminación del virus. La transmisión del virus también se puede reducir controlando que los donantes potenciales de sangre y de órganos sean seronegativos para el CMV. El control es especialmente importante en las donaciones de sangre destinadas a transfusiones para lactantes. A pesar de que no se puede evitar de forma eficaz la transmisión congénita y perinatal del CMV, una madre seropositiva tiene menos probabilidades de tener un hijo con una infección por CMV sintomática. No existe ninguna vacuna frente al CMV.

Virus herpes humanos 6 y 7

Las dos variantes del VHH6, VHH6A y VHH6B, y el virus VHH7, pertenecen al género *Roseolovirus* de la subfamilia Betaherpesvirinae. El VHH6 se aisló por primera vez de la sangre de pacientes con SIDA y se cultivó en cultivos de linfocitos T. Se identificó como un virus herpes debido a su morfología característica en el interior de las células infectadas. Al igual que el CMV, el VHH6 es linfotropo y ubicuo. Por lo menos el 45% de los individuos son seropositivos al VHH6 a la edad de 2 años, y casi el 100% cuando son adultos. En 1988, el VHH6 se asoció serológicamente a una enfermedad común de la infancia, el **exantema súbito,** conocido vulgarmente como **roséola.** El VHH7 se aisló de forma similar a partir de linfocitos T procedentes de un paciente con SIDA que también estaba infectado por VHH6 y posteriormente se demostró que su asociación etiológica con el exantema súbito.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La infección por VHH6 se produce en una etapa muy temprana de la vida, lo que indica que se debe eliminar y contagiar con facilidad. Está presente en la saliva de la mayoría de adultos y se transmite a través de las secreciones bucales.

El VHH6, al igual que el CMV, es capaz de infectar linfocitos, monocitos y células epiteliales y endoteliales. La replicación del virus en las glándulas salivares constituye la fuente de los virus secretados a través de la saliva. El VHH6 establece una infección latente en los linfocitos T y monocitos, pero se puede replicar durante la activación de las células. Las células en las cuales el virus se está replicando son grandes y refringentes, y ocasionalmente poseen cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplásmicos. Las estirpes celulares de leucemia de linfocitos T también toleran la replicación del virus.

Como sucede en el proceso de replicación del CMV, la replicación del VHH6 está controlada por la inmunidad celular. El virus tiene muchas probabilidades de activarse en pacientes con SIDA u otros trastornos Moproliferativos e inmunodepresores.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 54-13)

El exantema súbito o roséola se debe a la infección por VHH6B o VHH7, y es uno de los cinco exantemas infantiles clásicos mencionados anteriormente (figura 54-18). Se caracteriza por la rápida aparición de fiebre elevada, que dura varios días y que va seguida por un exantema generalizado que se mantiene solamente durante un período comprendido entre 24 y 48 horas. La presencia de linfocitos T infectados o la activación de una hipersensibilidad retardada de los linfocitos T en la piel podría ser la causa del exantema. La enfermedad se controla de manera eficaz y se elimina mediante la inmunidad celular, pero el virus establece una infección latente de los linfocitos T que dura toda la vida.

El VHH6 también puede provocar un síndrome de mononucleosis y linfadenopatía en adultos, y puede ser un cofactor de la patogenia del SIDA.

Otros virus herpes humanos

VIRUS HERPES HUMANO 8 (VIRUS HERPES ASOCIADO AL SARCOMA DE KAPOSI)

Se descubrieron secuencias de ADN del VHH8 en muestras de biopsia de un **sarcoma de Kaposi, linfoma primario de efusión** (un tipo infrecuente de linfoma de linfocitos B) y la **enfermedad multicéntrica de Castleman** mediante un análisis por PCR. El sarcoma de Kaposi es una de las enfermedades oportunistas características asociadas al SIDA. El análisis de secuencias genómicas demostró que se trataba de un nuevo virus que pertenecía a Gammaherpesvirinae. Como en el caso del VEB, los linfocitos B constituyen la principal diana del VHH8, aunque también puede infectar un número limitado de células endoteliales, monocitos, células epiteliales y células nerviosas sensoriales. En los tumores del sarcoma de Kaposi, el virus se localiza en el interior de las células endoteliales fusiformes.

El VHH8 codifica diversas proteínas que presentan homología con las proteínas humanas que estimulan el crecimien-

FIGURA 54-18. Evolución cronológica del exantema súbito (roséola) provocado por el virus herpes humano 6 (VHH6). Compare esta sintomatología y esta evolución cronológica con los del eritema infeccioso asociado al parvovirus B19 (véase capítulo 26).

CUADRO 54-13. Resúmenes clínicos

Herpes bucal primarlo: un niño de 5 años presenta un exantema ulcerativo con vesículas alrededor de la boca. También existen vesículas y úlceras en el interior de la cavidad bucal. Los resultados de un frotis de Tzanck ponen de manifiesto la presencia de células gigantes multinucleadas (sincitios) y de cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A. Las lesiones desaparecen después de 18 días

Herpes bucal recurrente: un estudiante de medicina de 22 años de edad en período de exámenes siente una punzada en el borde carmesí del labio y 24 horas más tarde presenta una única lesión vesicular en dicha localización

Infección genital recurrente por VHS: una mujer de 32 años de edad sexualmente activa presenta un episodio recurrente de lesiones vaginales con dolor, prurito, disuria y síntomas sistémicos 48 horas después de haber estado expuesta a luz UV mientras esquiaba. Las lesiones desaparecen en el plazo de 8 días. Los resultados de un frotis de Papanicolau revelan la presencia de células gigantes multinucleadas (sincitios) y de cuerpos de inclusión de Cowdry de tipo A

Encefalitis por VHS: un paciente presenta síntomas neurológicos focales y convulsiones. Los resultados de una resonancia magnética muestran la destrucción de un lóbulo temporal. Se detecta la presencia de hematíes en el líquido cefalorraquídeo, y la reacción en cadena de la polimerasa arroja resultados positivos para ADN de origen vírico

Virus de la varicela-zóster:

Varicela: un niño de 5 años presenta fiebre y un exantema maculopapuloso en el abdomen 14 días después de pasar un rato con su primo, el cual también desarrolló un exantema semejante. A lo largo de los 3 a 5 días siguientes aparecieron erupciones sucesivas de lesiones y el exantema se diseminó en sentido periférico

Zósfer: una mujer de 65 años de edad presenta un cinturón de vesículas a lo largo del dermatoma torácico y refiere dolor intenso localizado en dicha región

Virus de Epstein-Barr:

Mononucleosis infecciosa: un estudiante universitario de 23 años presenta malestar, fatiga, fiebre, inflamación glandular, y faringitis. Tras recibir un tratamiento empírico con ampicilina para el dolor de garganta, desarrolló un exantema. Se detectó la presencia de anticuerpos heterófilos y linfocitos atípicos en las muestras séricas

Citomegalovirus:

Enfermedad congénitapor CMV: un neonato presenta microcefalia, hepatoesplenomegalia y exantema. El estudio radiológico revela calcificación ¡ntracerebral. La madre presentó una sintomatología semejantes a la mononucleosis durante el tercer trimestre del embarazo

Virus herpes humano 6:

Rubéola (exantema súbito): en un niño de 4 años apareció fiebre de comienzo súbito que se mantuvo a lo largo de 3 días y repetinamente desapareció. Dos días después, se formó un exantema maculopapuloso en el tronco que se diseminó a otras regiones del organismo

to y evitan la apoptosis de las células infectadas y las que las rodean. Entre estas proteínas se incluyen un homólogo de la interleucina-6 (crecimiento y antiapoptosis), un análogo Bcl-2 (antiapoptosis), quimiocinas y un receptor de quimiocinas. Estas proteínas pueden estimular la proliferación y el desarrollo de células poligonales del sarcoma de Kaposi en los pacientes con SIDA y otras enfermedades. El ADN del VHH8 está presente y se encuentra adherido a los linfocitos de sangre periférica, casi siempre a linfocitos B, en aproximadamente el 10% de las personas inmunocompetentes. El VHH8 se distribuye en determinadas áreas geográficas (Italia, Grecia, África) y en los pacientes con SIDA. Probablemente, el virus origine una enfermedad de transmisión sexual, aunque es posible que se pueda contagiar por otros medios.

CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Un niño de 2 años con fiebre desde hace 2 días rechaza los alimentos y llora con frecuencia. Durante la exploración, el médico observa que las membranas mucosas de la boca están cubiertas de numerosas úlceras superficiales y pálidas. También observa algunas pápulas y vesículas rojas alrededor del borde de los labios. Los síntomas empeoran durante los 5 días siguientes, y después se resuelven lentamente, alcanzándose la curación completa al cabo de 2 semanas.

1. El médico sospecha que se trata de una infección por VHS. ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico?
2. ¿Cómo podría determinar si esta infección ha sido causada porelVHS-loVHS-2?
3. ¿Qué respuestas inmunitarias fueron las más útiles para resolver esta infección, y cuándo se activaron?
4. El VHS elude los mecanismos inmunitarios de eliminación completa y provoca infecciones latentes y recurrentes. ¿Cuál era el punto de latencia en este niño y qué podría suceder en futuras recidivas?
5. ¿Cuáles fueron los dos medios más probables de contagio de este niño por VHS?
6. ¿Qué fármacos antivíricos existen para el tratamiento de las infecciones por VHS? ¿Cuáles son sus objetivos? ¿Estaban indicados en este niño? ¿Por qué sí o porqué no?

Un estudiante universitario de 17 años presenta varios días con febrícula y malestar acompañado de odinofagia, adenopatías cervicales y fatiga creciente. El paciente también refiere un cierto molestaren el cuadrante superior izquierdo del abdomen. La odinofagia, linfoadenopatía y fiebre desaparecen de manera gradual a lo largo de las 2 semanas siguientes, aunque el paciente no recupera toda su energía hasta al cabo de otras 6 semanas.

1. ¿Qué pruebas de laboratorio confirmarían el diagnóstico de mononucleosis infecciosa inducida por VEB y la distinguirían de una infección por CMV?
2. ¿A qué característica diagnóstica específica de la enfermedad se refiere el término mononucleosis?
3. ¿Qué provoca la inflamación de los ganglios y la fatiga?
4. ¿Quién corre el mayor riesgo de padecer un cuadro grave por una infección por VEB? ¿Cuál es su resultado? ¿Por qué?

***Herpesvirus simiae* (virus B)** (subfamilia Alfaherpesvirinae, el homólogo del VHS en los simios), es intrínseco de los monos de Asia. El virus se transmite al ser humano por mordeduras de los monos, por la saliva o incluso por los tejidos y las células utilizados con frecuencia en los laboratorios de virología. Una vez infectado, el individuo puede presentar dolor, enrojecimiento localizado y vesículas en el lugar de inoculación del virus. Se desarrolla una encefalopatía que a menudo es mortal; la mayoría de individuos que sobrevive padece daños cerebrales graves. Para establecer el diagnóstico de infecciones por virus B se puede recurrir al aislamiento del virus o los análisis serológicos.

Bibliografía

Belshe RB: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Garcia-Blanco MA, Cullen BR: Molecular basis of latency in pathogenic human viruses, *Science* 254:815-820,1991.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors: *Infectious diseases,* ed 2, Philadelphia, 1997, WB Saunders.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principies andpractice of infectious diseases,* ed 6, Philadelphia, 2004, ChurchillLivingstone.

McGeoch DJ: The genomes of the human herpesviruses: Contents, relationships and evoluüon.Awiu RevMícrofciol 43:235-265,1989.

Strauss JH, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

White DO, Fenner FJ: *Medical virology,* ed 4, New York, 1994, Academic.

Virus herpes simple

Arbesfeld DM, Thomas I: Cutaneous herpes simplex infections, *AmFamPhysician* 43:1655-1664,1991.

Dawkins BJ: Genital herpes simplex infections, *Prim Care* 17:95-113,1990.

Landy HJ, Grossman JH III: Herpes simplex virus, *Obstet Gynecol ClinNorthAm* 16:495-515,1989.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Herpes simplex virus fact sheet: Available at www.niaid.nih.gov/factsheets/stdherp.htm

Rouse BT: Herpes simplex virus: Pathogenesis, immunobiology and control, *Curr Top Microbiol Immunol* 179:1-179, 1992.

Wald A: New therapies and prevention strategies for genital herpes, *Clin InfectDis 2* 8 (suppl 1):S4-S13, 1999.

Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B: Herpes simplex virus: State of the art clinical article, *ClinInfectDis* 26:541-555,1998.

Virus varicela zóster

Arvin AM, Moffat JF, Redman R: Varicella-zoster virus: Aspects of pathogenesis and the host response to natural infection and varicella vaccine, *Adv Virus Res* 46:263-309, 1996.

Croen KD, Strauss SE: Varicella zoster latency, *Annu Rev Microbi-oZ* 45:265-282,1991.

Ostrove JM: Molecular biology of varicella zóster virus, *Adv Virus Res* 38:45-98,1990.

White CJ: Varicella-zoster virus vaccine, *Clin Infecí Dis* 24:753-761; quiz 762-763,1997.

Virus de Epstein-Barr

Basgoz N, Preiksaitis JK: Post-transplant lymphoproliferative disorder, *Infecí Dis Clin NorthAm* 9:901-923,1995.

Cohén JI: The biology of Epstein-Barr virus: Lessons learned from the virus and the host, *Curr Opin Immunol* 11:365-370,1999.

Englund JA: The many faces of Epstein-Barr virus, *Posígrad Med* 83:167-179,1988.

Faulkner GC, Krajewski AS, Crawford DH: The ins and outs of EBV infection, *Trends Microbiol* 8:185-189, 2000.

Khanna R, Burrows SR, Moss DJ: Immune regulation in EBV-associated diseases, *MkrobiolRev* 59:387-405,1995.

Sugden B: EBV's open sesame, *Trends Biochem Scí* 17:239-240, 1992.

Takada K: Epstein Barr virus and human cáncer, *Curr Top Microbiol Immunol 2* 5 8, 2001.

Thorley-Lawson DA: Epstein-Barr virus and the B cell: That's all ittakes, *Trends Microbiol* 4:204-208,1996.

Thorley-Lawson DA, Babcock GJ: A model for persistent infection with Epstein-Barr virus: The stealth virus of human B cells, Li/e Sci 65:1433-1453,1999.

Citomegalovirus y virus herpes humanos 6,7 y 8

Ablashi DV et al: Human herpesvirus-6 (HHV6) (short review), *InVivo* 5:193-200, 1991.

Bigoni B et al: Human herpesvirus 8 is present in the lymphoid system of healthy persons and can reactívate in the course of *AIDSJ Infecí Dis* 173:542-549, 1996.

Gnann JW Jr, Pellett PE, Jaffe HW: Human herpesvirus 8 and Kaposi's sarcoma in persons infected with human immunodeficiency virus, *Clin Infecí Dis* 30:S72-S76, 2000.

McDougall JK: Cytomegalovirus, *Curr Top Microbiol Immunol* 154:1-279,1990.

Pellet PE, Black JB, Yamamoto Y: Human herpesvirus 6: The virus and the search for its role as a human pathogen, *Adv Vi-*roI41:l-52, 1992.

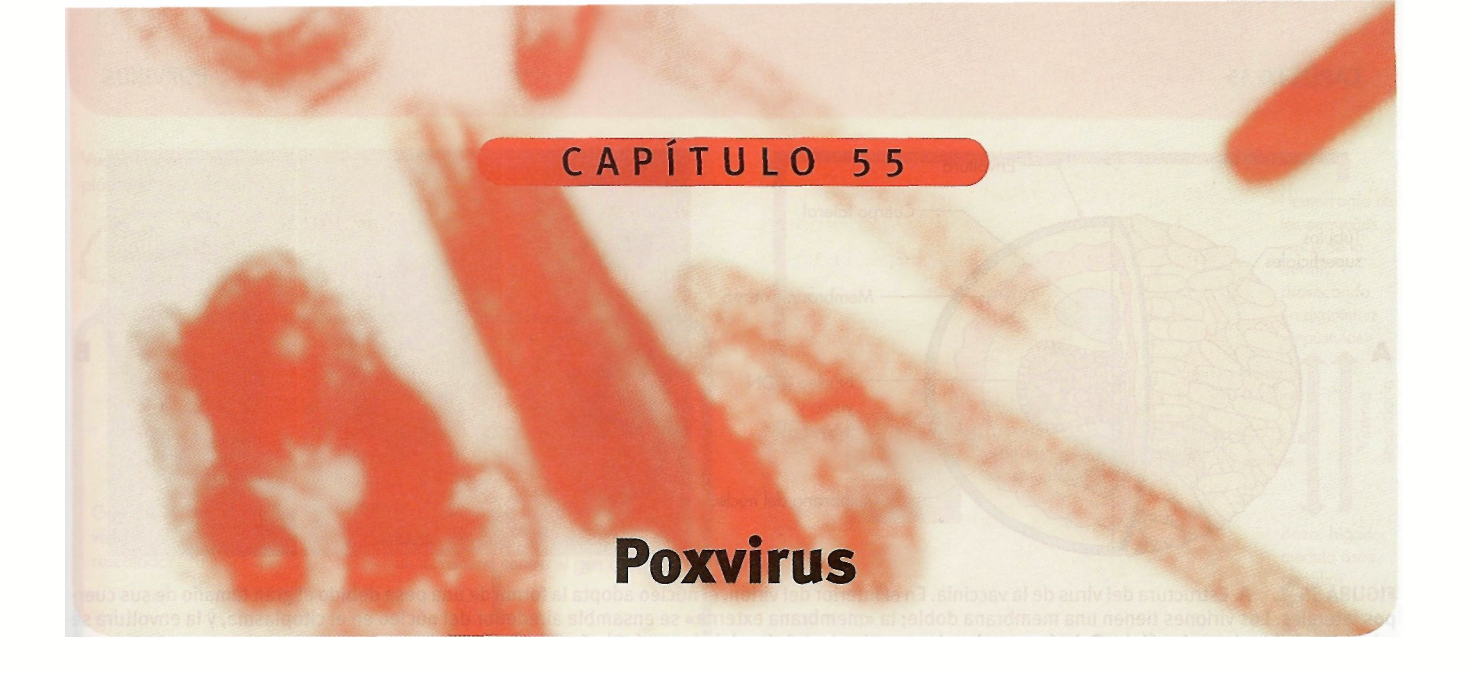
Plachter B, Sinzger C, Jahn G: Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus, *Adv Virus Res* 46:197-264,1996.

Proceedings of a conference on pathogenesis of cytomegalovirus diseases, *Transplant Proc* 23(suppl 3): 1-182, 1991.

Stoeckle MY: The spectrum of human herpesvirus 6 infection: From roseóla infantum to adult disease, *Annu Rev Med* 51:423-430,2000.

Wyatt LS, Frenkel N: Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva,/ *Virol* 66:3206-3209,1992.

Yamanishi K et al: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum, *Lancet* 1:1065-1067, 1988.



Los poxvirus abarcan los virus humanos de la **viruela/varióla** (género *Orthopoxvirus)* y de **molusco contagioso** (género *Molluscipoxvirus),* así como algunos virus que infectan naturalmente a los animales, pero que pueden provocar infecciones ocasionales en el ser humano **(zoonosis).** Muchos de estos virus comparten determinantes antigénicos con el virus de la viruela, lo que permite usar un poxvirus animal para la vacuna humana.

En el siglo XVIII en Inglaterra la viruela causaba entre un 7% y un 12% de todas las muertes que se producían, y de la muerte de un tercio de los niños. Sin embargo, el desarrollo de la primera vacuna atenuada en 1796, y la posterior distribución mundial de esta vacuna condujeron a la erradicación de la viruela en 1980. En consecuencia, en el año1996 se destruyeron las reservas de referencia de los virus de la viruela de los laboratorios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) tras haberse alcanzado un acuerdo internacional en este sentido. Por desgracia, tal medida no comportó la desaparición del virus de la vaccinia. Todavía existen reservas de virus en EE.UU. y Rusia. Mientras el mundo se dedicaba a erradicar de manera eficiente el virus de la viruela natural, la antigua URSS (Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas) acumulaba grandes cantidades del virus de la viruela para utilizarlas en la guerra biológica. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estadounidenses consideran al virus de la viruela un agente de categoría A, junto al carbunco, la peste, el botulismo, la tularemia y las fiebres hemorrágicas de etiología vírica como consecuencia de su enorme potencial como posibles armas bioterroristas capaces de diseminarse a gran escala y originar enfermedades graves. La posible adquisición y utilización de estas reservas del virus de la viruela por un grupo terrorista ha renovado el interés por el desarrollo de nuevos programas de vacunación y fármacos frente a este virus.

Desde uno punto de vista más positivo, los virus de la vaccinia y de la viruela del canario se han aprovechado como vectores de introducción de genes y para la creación de vacunas híbridas. Estos virus híbridos contienen y expresan genes de otros patógenos y la infección comporta la inmunización frente a ambos agentes.

Estructura y replicación

Los poxvirus son los virus de mayor tamaño y prácticamente son visibles con el microscopio óptico (cuadro 55-1). Miden 230 x 300 nm, presentan forma ovoide o de ladrillo y una morfología compleja (figura 52-1). La partícula del virión del poxvirus ha de transportar muchas enzimas, como una polimerasa de ácido ribonucleico (ARN) dependiente de ácido desoxirribonucleico (ADN) con el fin de hacer posible la síntesis de ARNm vírico en el citoplasma celular. El genoma vírico está formado por ADN lineal bicatenario que está unido por ambos extremos. La estructura y la replicación del virus de la vaccinia se consideran representativas de los demás poxvirus. El genoma del virus de la vaccinia está formado por 86.000 pares de bases (peso molecular aproximado 120 x 10^6 Da).

La replicación de los poxvirus es única entre los virus que contienen ADN, en el sentido de que todo el ciclo de replicación tiene lugar en el interior del citoplasma de la célula anfitriona (figura 55-2). En consecuencia, *los poxvirus se ven obligados a codificar las enzimas necesarias para la síntesis del ARN mensajero (ARNm) y del ADN, así como para diversas funciones que otros virus ADN obtienen de la célula anfitríona.*

Después de unirse al receptor de la superficie de la célula, la envoltura externa del poxvirus se fusiona a la membrana celular bien en la superficie de la célula o el interior de la misma. Se inicia una transcripción genética precoz tras la eliminación de la membrana externa. El núcleo del virión contiene un activador específico de la transcripción y todas las enzimas necesarias para este proceso, entre las que figura una polimerasa de ARN compuesta por varias subunidades, así como las enzimas que participan en la adición de poliade-

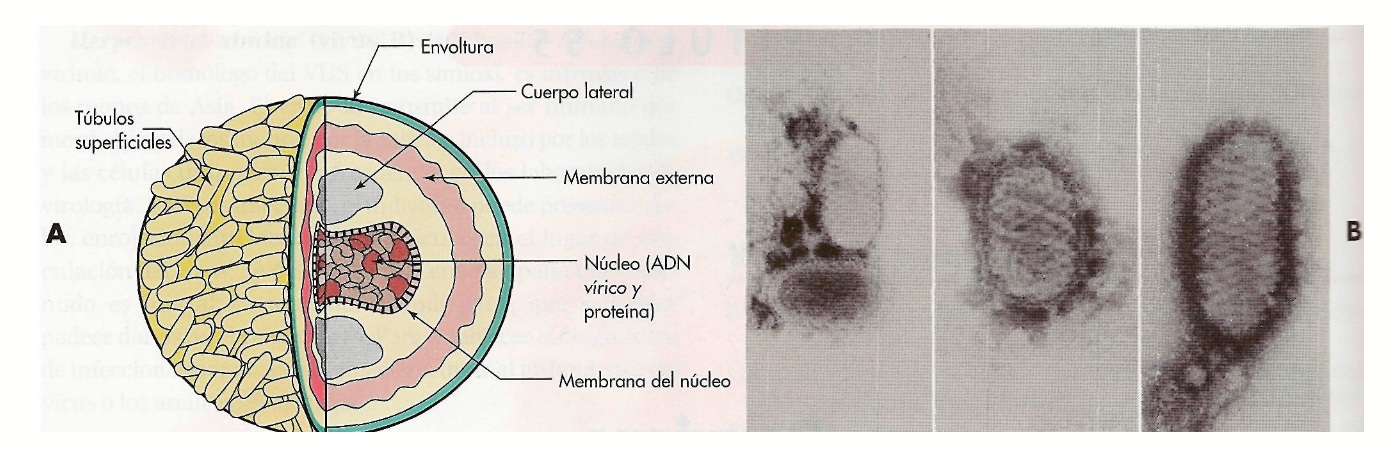


FIGURA 55-1. A. Estructura del virus de la vaccinia. En el interior del virión, el núcleo adopta la forma de una pesa debido al gran tamaño de sus cuerpos laterales. Los viriones tienen una membrana doble; la «membrana externa» se ensambla alrededor del núcleo en el citoplasma, y la envoltura se adquiere al abandonar la célula. B. Imágenes de microscopio electrónico del virus orf. Obsérvese su compleja estructura.

CUADRO 55-1. Características propias de los poxvirus

- Los poxvirus son los virus más grandes y más complejos
- Los poxvirus tienen una morfología compleja, oval o en forma de ladrillo, con estructura interna
- Los poxvirus tienen un genoma de ADN lineal bicatenario unido por los extremos
- Los poxvirus son **virus ADN que se replican en el citoplasma**
- Los virus codifican y transportan todas las proteínas necesarias para la síntesis del ARNm
- Los virus también codifican las proteínas para funciones como síntesis de ADN, digestión de nucleótidos y mecanismos de evasión inmunitaria
- Los virus se ensamblan en los cuerpos de inclusión (cuerpos de Guarnieri), donde adquieren su membrana externa

nilato y la cabeza del extremo 5' del ARNm. Entre las proteínas precoces producidas se encuentra una proteína de desenvoltura que elimina la membrana interna, liberando así el ADN vírico en el citoplasma celular. A continuación el ADN vírico se replica en inclusiones citoplásmicas densas a los electrones (cuerpos de inclusión de Guarnieri) que se denominan factorías. El ARNm vírico tardío es traducido en proteínas estructurales y del virión. En los poxvirus, a diferencia de otros virus, las membranas se ensamblan alrededor de las factorías del núcleo. Cada célula infectada produce unas 10.000 partículas víricas que se liberan tras la lisis celular.

Los virus de la vaccinia y de la viruela del canario se están utilizando como vectores de expresión para producir vacunas recombinadas/híbridas frente a otros agentes infecciosos virulentos (figura 55-3). En este proceso se construye un plásmido que contiene un gen exógeno que codifica la molécula inmunizante y se encuentra flanqueado por secuencias genéticas específicas del poxvirus con el fin de potenciar su recombinación. Este plásmido se inserta en una célula anfitriona que después es infectada por el poxvirus. El gen exógeno se incorporará al genoma del poxvirus «rescatador» gracias a las secuencias

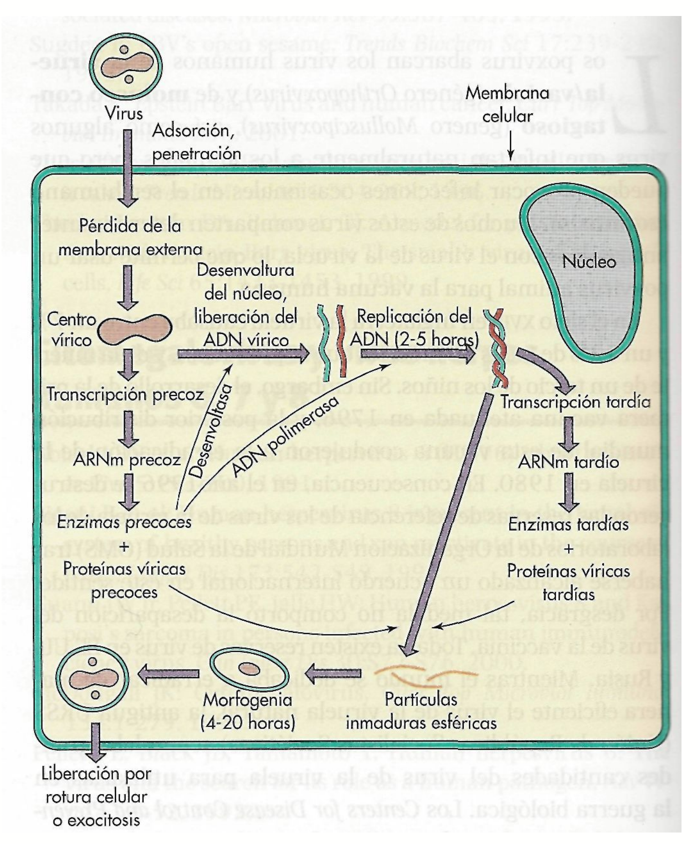


FIGURA 55-2. Replicación del virus de la vaccinia. El núcleo se introduce en el citoplasma, donde las enzimas del virión inician la transcripción. Una enzima «desenvoltasa» codificada por el virus libera el ADN. La polimerasa vírica replica el genoma y se produce una transcripción tardía. El ADN y la proteína se ensamblan formando nucleocápsides con su membrana del centro vírico. Una membrana externa envuelve el núcleo que contiene los cuerpos laterales y las enzimas necesarias para la infección. El virión emerge a través de la membrana plasmática o se libera por lisis celular. ARNm, ARN mensajero.

víricas homologas incluidas en el plásmido. La inmunización asociada a la infección por el poxvirus recombinante es consecuencia de la expresión del gen exógeno y su presentación a la

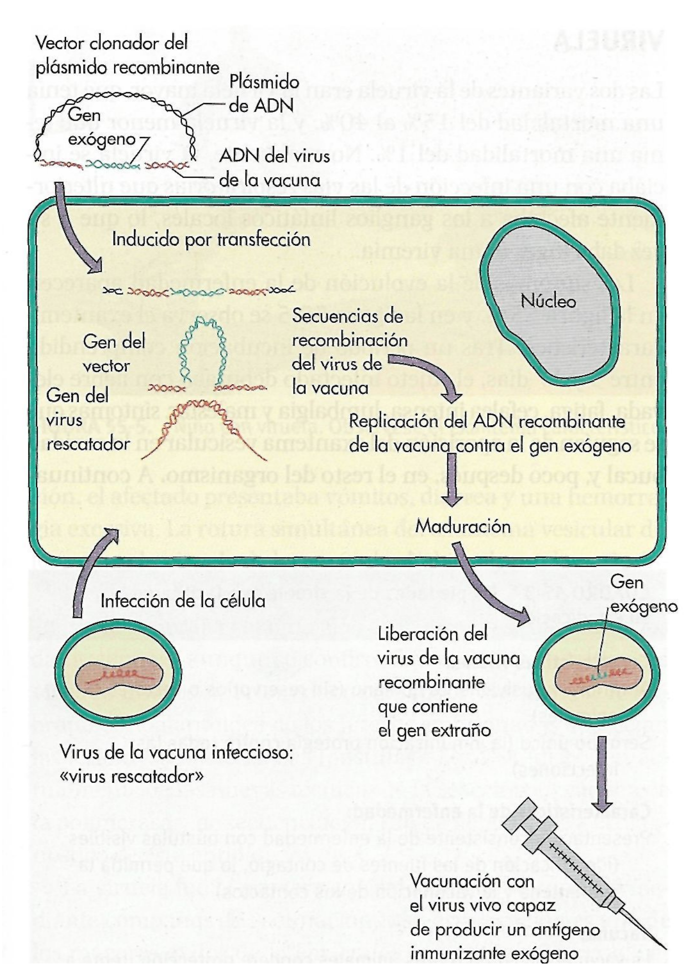


FIGURA 55-3. El virus de la vaccinia como vector de expresión para la producción de vacunas atenuadas recombinantes. (Modificado de Piccini A, Paoletti E: *Adv Virus Res;* 34: 43-64,1988.)

respuesta inmunitaria de manera prácticamente idéntica a la infección con el otro microorganismo. Se han empleado con resultados satisfactorios cebos empapados en un virus híbrido de la vacuna que contenía la proteína G del virus de la rabia con el fin de vacunar mapaches, zorros y otros mamíferos. Utilizando estas técnicas también se han preparado vacunas experimentales frente al virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, el virus de la gripe y otros virus. El potencial para producir otras vacunas de esta forma es ilimitado.

Patogenia e inmunidad

Tras ser inhalado, el virus de la viruela se multiplica en las vías respiratorias superiores (figura 55-4). La diseminación se producía por vía linfática y mediante viremia asociada a las células. Los tejidos internos y dérmicos se infectan con posterioridad a una segunda viremia de mayor intensidad, lo que provoca la erupción simultánea de las «pústulas» características. Virus del molusco contagioso y otros poxvirus se adquieren por contacto directo con las lesiones y no se difunden extensamente.

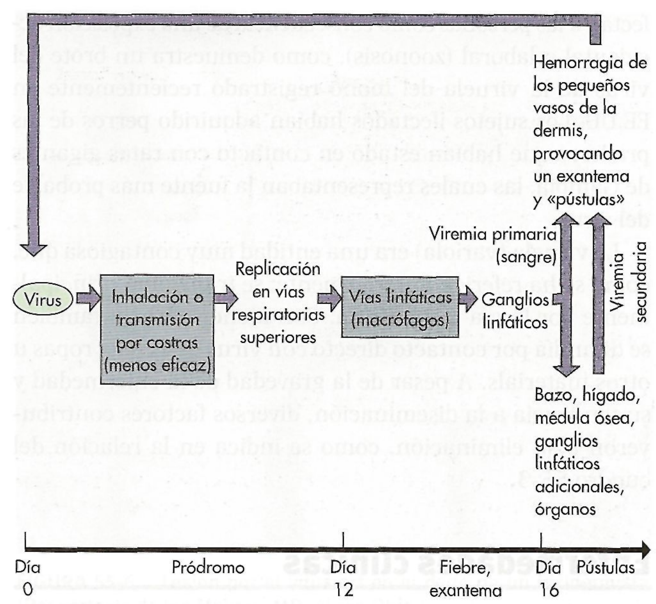


FIGURA 55-4. Diseminación de la viruela en el organismo. El virus penetra y se replica en las vías respiratorias sin provocar síntomas ni contagio. El virus infecta los macrófagos que entran en el sistema linfático y transportan el virus hasta los ganglios linfáticos regionales. A continuación, el virus se replica e inicia una viremia provocando que la infección alcance el bazo, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el hígado y todos los órganos, y finalmente la piel (exantema). Una viremia secundaria provoca la aparición de lesiones adicionales por todo el organismo anfitrión seguidas de la muerte o la recuperación con o sin secuelas. La recuperación de la viruela iba asociada a una inmunidad prolongada y protección de por vida.

Los poxvirus codifican un gran número de proteínas que facilitan su replicación y patogenia en el organismo anfitrión. Entre ellas se incluyen proteínas que inicialmente estimulan el crecimiento de la célula anfitriona para después provocar su lisis y la diseminación vírica. El virus del molusco contagioso causa una lesión similar a una verruga en lugar de una infección lítica.

La inmunidad celular es esencial para la resolución de una infección por poxvirus. Sin embargo, los poxvirus codifican diversas funciones que ayudan al virus a eludir el control inmunitario. Entre estas se encuentra la diseminación del virus de una célula a otra con el fin de evitar la acción de los anticuerpos y la síntesis de proteínas que obstaculizan las respuestas del interferón, el complemento e inflamatoria.

Los mecanismos patogénicos de los poxvirus se resumen en el cuadro 55-2.

Epidemiología

El virus de la viruela y el virus del molusco contagioso son patógenos víricos que afectan exclusivamente al ser humano. Por el contrario, los anfitriones naturales de los restantes poxvirus importantes para el ser humano son otros vertebrados (p. ej., vaca, oveja, cabra). Los virus únicamente in-

fectan a las personas como consecuencia de una exposición accidental o laboral (zoonosis), como demuestra un brote del virus de la viruela del mono registrado recientemente en EE.UU. Los sujetos ifectados habían adquirido perros de las praderas que habían estado en contacto con ratas gigantes de Cambia, las cuales representaban la fuente más probable del virus.

La viruela (varióla) era una entidad muy contagiosa que, como se ha referido anteriormente; se transmitía principalmente por la vía respiratoria. Con menor eficacia también se difundía por contacto directo con virus desecado, ropas u otros materiales. A pesar de la gravedad de la enfermedad y su tendencia a la diseminación, diversos factores contribuyeron a su eliminación, como se indica en la relación del cuadro 55-3.

Enfermedades clínicas

Las enfermedades relacionadas con los poxvirus se enumeran en la tabla 55-1.

CUADRO 55-2. Mecanismos patogénicos de los poxvirus

La **viruela** se iniciaba con una infección de las vías respiratorias y se extendía principalmente por el sistema linfático y mediante una viremia
El molusco contagioso y las **zoonosis** se transmiten por contacto
El virus puede provocar un estímulo inicial del crecimiento celular y después la lisis celular
El virus codifica mecanismos de evasión ¡nmunitaria
La inmunidad mediada por células y la humoral son importantes para la resolución del cuadro
La mayor parte de los poxvirus comparten determinantes antigénicos, lo que hace posible la preparación de vacunas atenuadas «seguras» a partir de poxvirus animales

VIRUELA

Las dos variantes de la viruela eran la viruela mayor, que tenía una mortalidad del 15% al 40%, y la viruela menor que tenía una mortalidad del 1%. Normalmente, la viruela se iniciaba con una infección de las vias respiratorias que ulteriormente afectaba a los ganglios linfáticos locales, lo que a su vez daba lugar a una viremia.

Los síntomas de la evolución de la enfermedad aparecen en la ñgura 55-4, y en la figura 55-5 se observa el exantema característico. Tras un período de incubación comprendido entre 5 y 17 días, el sujeto infectado debutaba con fiebre elevada, fatiga, cefalea intensa, lumbalgia y malestar, síntomas que se seguían de la aparición del exantema vesicular en la cavidad bucal y, poco después, en el resto del organismo. A continua-

CUADRO 55-3. Propiedades de la viruela que facilitaron su erradicación

Características víricas:
Anfitrión exclusivamente humano (sin reservónos o vectores animales)
Serotipo único (la inmunización protegía contra todas las infecciones)

Características de la enfermedad:
Presentación consistente de la enfermedad con pústulas visibles (identificación de las fuentes de contagio, lo que permitía la cuarentena y la vacunación de los contactos)

Vacuna:
La vacunación con poxvirus animales confiere protección frente a la viruela
Estable, económica, fácil de administrar
Presencia de cicatriz que indicaba el éxito de la vacunación

Servicio público de salud:
Éxito mundial del programa de la OMS que combinaba la vacunación y la cuarentena

TABLA 55-1. Enfermedades producidas por los poxvirus

Virus	Enfermedad	Origen	Distribución
Viruela	Viruela (hoy extinguida)	Humanos	Extinguida
Vaccinia	Usada para vacunar contra la viruela	Producto de laboratorio	-
Orf	Lesión localizada	Zoonosis: oveja, cabra	Mundial
Viruela bovina	Lesión localizada	Zoonosis: roedores, gato, vaca	Europa
Seudoviruela bovina	Nodulo de Milker	Zoonosis: vacas lecheras	Mundial
Viruela del mono	Enfermedad generalizada	Zoonosis: monos, ardillas	África
Virus de la estomatitis papulosa bovina	Lesión localizada	Zoonosis: terneros, ganado vacuno	Mundial
Viruela de Tana	Lesión localizada	Zoonosis rara: monos	África
Viruela de Yaba	Lesión localizada	Zoonosis rara: monos, babuinos	África
Molusco contagioso	Abundantes lesiones cutáneas	Humanos	Mundial

Modificado de Balows A et al, editors: *Laboratory diagnosis ofinfectious diseases: Principies and practice,* vol 2, New York, 1988, Springer-Verlag.



FIGURA 55-5. Niño con viruela. Obsérvese el exantema característico.

ción, el afectado presentaba vómitos, diarrea y una hemorragia excesiva. La rotura simultánea del exantema vesicular diferencia a la viruela de las vesículas habituales en la varicela-zóster, las cuales se forman en erupciones sucesivas.

Por lo general, el diagnóstico de la viruela se basaba en los datos clínicos, aunque se confirmaba mediante el cultivo del virus en huevos embrionados o cultivos celulares. En la membrana corioalantoidea de los huevos embrionados aparecían las lesiones características (pústulas). Los CDC disponen actualmente de las nuevas técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa y de secuenciación rápida de ADN para el diagnóstico de esta entidad.

La viruela fue la primera enfermedad que se controló mediante campañas de vacunación, y su erradicación es uno de los mayores éxitos de la epidemiología médica. La erradicación se logró a través de una campaña de la OMS centrada en la vacunación a gran escala de todos los individuos vulnerables con el fin de interrumpir la cadena de transmisión de una persona a otra. La campaña comenzó en el año 19 6 7 y obtuvo unos resultados satisfactorios. El último caso de infección adquirida naturalmente se describió en 1977, y la erradicación de la enfermedad se confirmó en 1980.

La variolización, una primera tentativa de vacunación, se basaba en la inoculación de las personas vulnerables con pus del virus de la viruela virulento. Se realizó por primera vez en el lejano Oriente y después se aplicó en Inglaterra. Cotton Mather introdujo esta práctica en EE.UU. La variolización comportaba una tasa de mortalidad aproximada del 1%, un riesgo menor que el que comportaba la propia viruela. En 179 6, Jenner desarrolló y popularizó una vacuna que utilizaba un virus de viruela del vacuno menos virulento que comparte algunos determinantes antigénicos con la viruela.

A medida que el programa de erradicación se acercaba a su objetivo, se comprobó que en el mundo desarrollado la rasa de efectos secundarios graves tras la vacunación (véase la exposición sobre el virus vacunal) superaba el riesgo de infección. Por consiguiente, la vacunación rutinaria frente a la viruela empezó a dejarse de aplicar en 1970 y se abandonó por completo a partir del año 1980. Se están fabricando nueras vacunas dotadas de una mayor seguridad como precau-



FIGURA 55-6. Lesión por el virus orf en el dedo de un taxidermista. (Por cortesía de Joe Meyers, MD, Akron Ohio.)

ción ante una posible utilización del virus de la viruela en acciones de terrorismo biológico.

Los fármacos antivíricos con actividad frente al virus de la viruela y otros poxvirus se han convertido de nuevo en objeto de interés. Cidofovir, un análogo de nucleótidos capaz de inhibir la polimerasa vírica de ADN, dispone de eficacia frente a estos patógenos y se ha autorizado su uso como tratamiento de las infecciones por poxvirus.

VACCINIA

La vaccinia, una forma de viruela, se utilizó para crear una vacuna frente a la viruela. El proceso de vacunación consistía en raspar la piel del paciente con el virus vaccinia vivo, y después observar la aparición de vesículas y pústulas para confirmar si «había penetrado». Sin embargo, a medida que descendía la incidencia de la viruela, se hizo evidente que había más complicaciones relacionadas con la vacuna que casos de viruela. Algunas de estas complicaciones eran graves e incluso mortales. Entre ellas se incluía la encefalitis y la infección progresiva *(vaccinia necrosum)*, apareciendo esta última ocasionalmente en pacientes inmunodeprimidos que se vacunaban de forma inadvertida.

ORF, VIRUELA BOVINA Y VIRUELA DEL MONO

La infección del ser humano por el virus orf (poxvirus de la oveja y la cabra) o de la viruela bovina (vacuna) suele constituir un riesgo laboral asociado al contacto directo con las lesiones que porta el animal. Habitualmente se forma una única lesión nodular en el punto de contacto, como los dedos, la mano, o el brazo, la cual presenta características hemorrágicas (viruela bovina) o granulomatosas (orf o seudoviruela bovina) (figura 55-6). Frecuentemente se desarrollan lesio-

CUADRO 55-4 Resúmenes clínicos

Molusco contagioso: una niña de 5 años presenta un grupo de lesiones verrugosas en el brazo que liberan un material blanquecino al ser exprimidas

nes vesiculares que desaparecen después de un plazo comprendido entre 25 y 35 días, generalmente sin formar cicatriz. Las lesiones se pueden confundir con el carbunco. El virus puede cultivarse en cultivos u observarse directamente con microscopio electrónico, aunque habitualmente se diagnostica basándose en la sintomatología y la anamnesis del paciente.

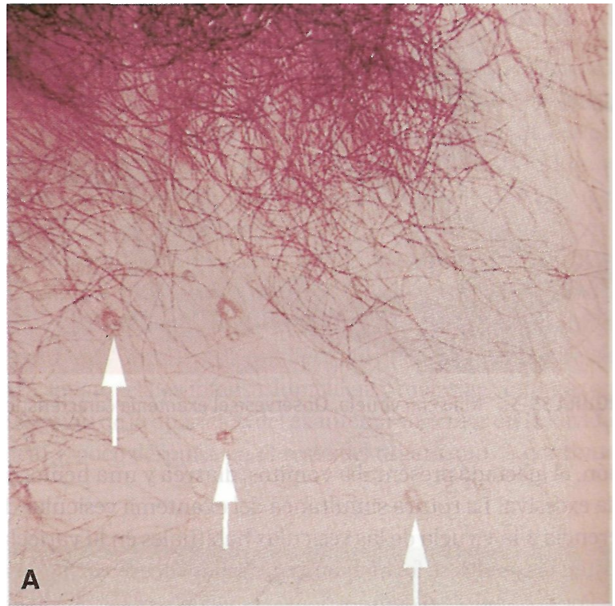
Más de 100 casos de una enfermedad similar a la viruela se han atribuido al virus de la viruela del mono. Con excepción de los brotes registrados en Illinois, Indiana y Wisconsin (EE.UU.) en el año 2003, las epidemias se han restringido a las regiones occidental y central de África, especialmente de la República Democrática del Congo. La viruela del mono da lugar a una variante más leve de la viruela en la que también se forma un exantema vesicular.

MOLUSCO CONTAGIOSO (cuadro 55-4)

Las lesiones asociadas por el virus del molusco contagioso difieren significativamente de las lesiones de la viruela debido a su morfología nodular a verrugosa (figura 55-7A). Su aspecto inicial es semejante al de una pápula, y posteriormente adquieren la forma de nodulos umbilicados semejantes a una perla de un diámetro comprendido entre 2 y 10 mm que presentan un tapón caseoso central que puede extraerse fácilmente («exprimirse»). Son más frecuentes en el tronco, los genitales y las zonas proximales de las extremidades, y habitualmente aparecen en grupos de 5 a 20 nodulos. El período de incubación del virus del molusco contagioso es de 2 a 8 semanas; la enfermedad se contagia por contacto directo (p. ej., contactos sexuales, lucha) o fómites (p. ej., toallas). La enfermedad es más frecuente en niños que en adultos, aunque su incidencia tiende a incrementarse en los individuos sexualmente activos.

El diagnóstico de la infección por el virus del molusco contagioso se confirma histológicamente mediante la detección de las características inclusiones citoplásmicas eosinofílicas de gran tamaño (cuerpos de *Molluscum)* en las células epiteliales (figura 55-7B). Estos corpúsculos se pueden observar en las muestras de biopsia o el tapón caseoso extraído de un nodulo. El virus del molusco contagioso no puede cultivarse en cultivos tisulares ni en modelos animales.

Las lesiones asociadas a la infección por el virus del molusco contagioso desaparecen al cabo de 2 a 12 meses, posiblemente como consecuencia de la respuesta inmunitaria. Los nodulos se pueden eliminar raspando con un raspador o bien mediante la aplicación de nitrógeno líquido o soluciones de yodo.



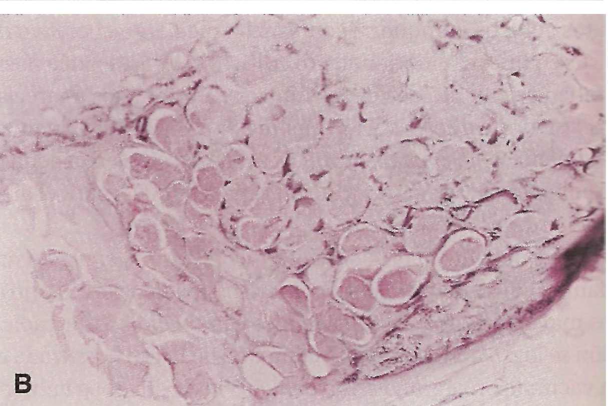


FIGURA 55-7. Virus del molusco contagioso. A. Lesión cutánea. B. Imagen microscópica; la epidermis está llena de corpúsculos característicos (aumento xlOO).

PREGUNTAS

La estructura de los poxvirus es más compleja que la de otros virus. ¿Qué problemas comporta esta complejidad para la replícación vírica?

Los poxvirus se replican en el citoplasma. ¿Qué implicaciones tiene esta característica para la replicación vírica?

¿En qué se diferencian la respuesta inmunitaria a la infección de la viruela de un individuo inmunológicamente virgen y la de un individuo vacunado? ¿Cuándo aparecen los anticuerpos en cada caso? ¿Qué fase o fases de la diseminación vírica se inhiben en cada caso?

¿Qué características de la viruela facilitaron su eliminación?

El virus de la vaccinia se utiliza como vector para el desarrollo de vacunas híbridas. ¿Por qué el virus de la vaccinia es adecuado para esta función? ¿Qué agentes infecciosos serían adecuados para una vacuna híbrida con el virus de la vaccinia, y por qué motivo?



Bibliografía

Belshe RB, editor: *Textbook of human virology*, ed 2, St Louis, 1991,Mosby.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Fenner F: A successñil eradication campaign: Global eradication of smallpox, *RevInfecíDis ±916-930*, 1982.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors: *Infectious diseases*, ed 2, Philadelphia, 1997, WB Saunders.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology*, ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

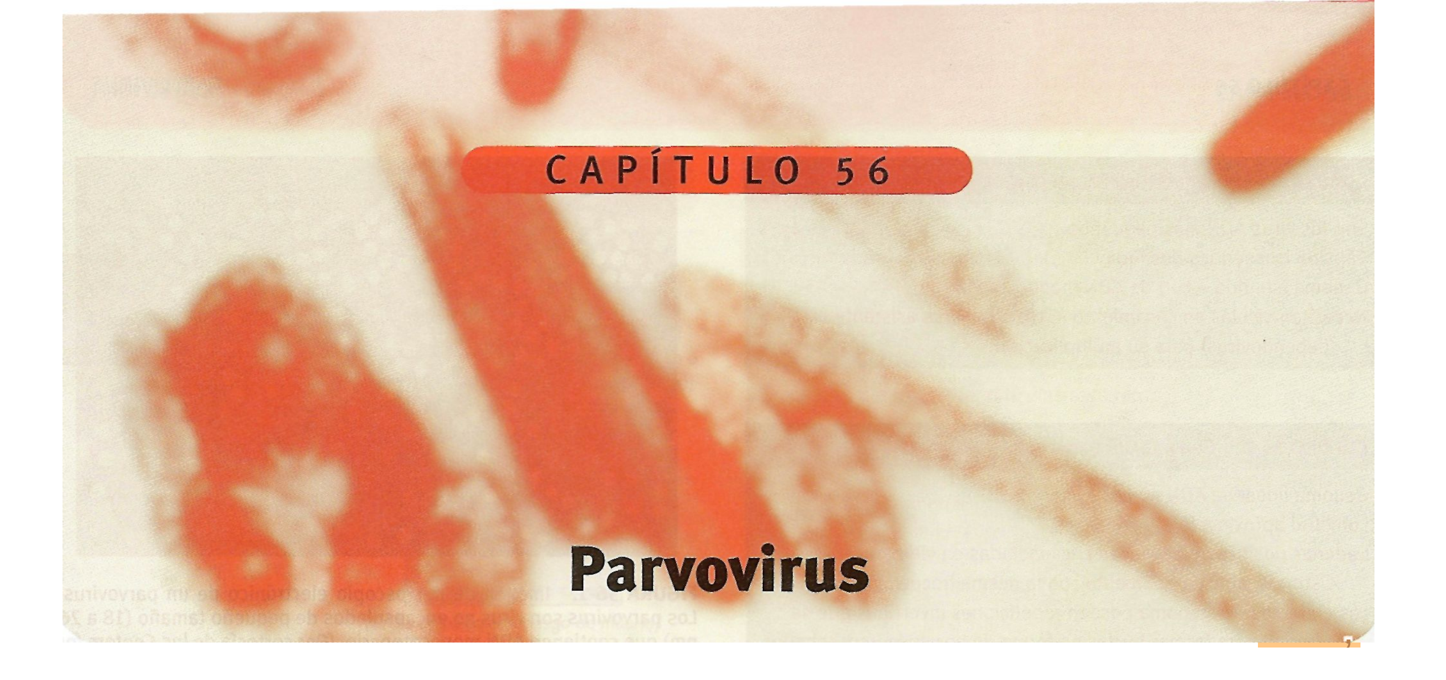
Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principies and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2004, Churchill Livingstone.

Moyer RW, Turner PC, editors: Poxviruses, *Curr Top Microbiol Immunol* 163:1-211, 1990.

Piccini A, Paoletti E: Vaccinia: Virus, vector, vaccine, *Adv Virus* Res 34:43-64, 1988.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, San Diego, 2002, Academic Press.

White DO, Fenner FJ: *Medical virology*, ed 4, New York, 1994, Academic.



Parvoviridae son los virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de menor tamaño. Su pequeño tamaño y su limitada dotación genética hacen que para replicarse sean más dependientes de la célula anfitriona o necesiten de la presencia de otro virus adyuvante en mayor medida que ningún otro virus ADN. Solamente se conoce un miembro de la familia Parvoviridae capaz de provocar una enfermedad en el ser humano: el Bl 9, perteneciente al género *Parvovirus.*

Normalmente, el B19 provoca el **eritema infeccioso** o **quinta enfermedad,** una enfermedad exantematosa febril leve que afecta a los niños. Este último nombre lo recibe debido a que constituía el quinto de los exantemas de la infancia (los cuatro primeros eran varicela, rubéola, roséola y sarampión). El B19 también causa episodios de **crisis aplásica en pacientes con anemia hemolítica crónica** y provoca **poliartritis aguda** en los adultos. La infección intrauterina de un feto puede provocar abortos.

Otros parvovirus, como el RA-1 (aislado a partir de un sujeto aquejado de artritis reumatoide) y los parvovirus fecales no han demostrado ser capaces de provocar enfermedades en el ser humano. Los parvovirus felinos y caninos no afectan al ser humano, y en los animales se pueden prevenir mediante la vacunación.

Los **virus adenoasociados (VAA)** pertenecen al género *Dependovirus* de la familia Parvoviridae. Por lo general suelen infectar al ser humano, pero se multiplican solamente con la ayuda de un segundo virus «adyuvante», normalmente un adenovirus. Los *Dependovirus* no provocan enfermedades ni modifican la infección causada por los virus adyuvantes. Estas propiedades, junto a la tendencia de los VAA a integrarse en el cromosoma del organismo anfitrión, han convertido a los VAA genéticamente modificados en **candidatos para la terapia genética.** Hay un tercer género de la familia, *Densovirus,* que únicamente infecta a los insectos.

Estructura y multiplicación

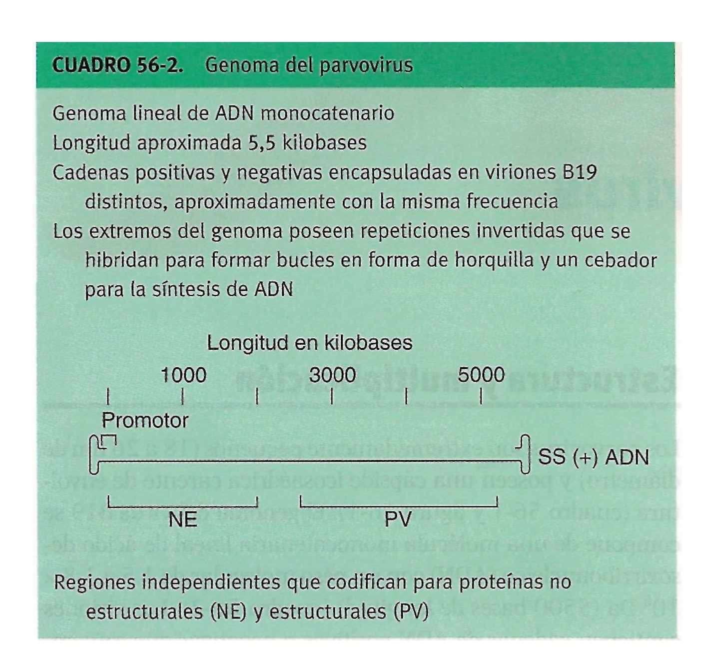
Los parvovirus son extremadamente pequeños (18 a 2 6 nm de diámetro) y poseen una cápside icosaédrica carente de envoltura (cuadro 56-1 y figura 56-1). El genoma del virus B19 se compone de una molécula monocatenaria lineal de ácido desoxirribonucleico (ADN) con un peso molecular de 1,5 a 1,8 x 10^6 Da (5500 bases de longitud) (cuadro 56-2). Los viriones contienen cadenas de ADN positivas o negativas que son empaquetadas en ellos por separado. El genoma codifica tres proteínas estructurales y dos proteínas principales no estructurales. Solamente se conoce la existencia de un serotípo de B19.

Los virus B19 se multiplican en células en mitosis activa, preferentemente de la estirpe eritroide, como células jóvenes de médula ósea humana, células eritroides de hígado fetal y células de leucemia eritroide (figura 56-2). Tras su unión al antígeno eritrocitario del grupo sanguíneo P (globósido) y su internalización, la cápsula se desprende del virión y el genoma de ADN monocatenario se introduce en el núcleo. La síntesis de una cadena complementaria de ADN exige la presencia de factores que solamente existen durante la fase S del ciclo de crecimiento celular y de polimerasas celulares de ADN.

La transcripción y la replicación requiere la conversión del genoma monocatenario de ADN del virión en una molécula bicatenaria. Las secuencias con repeticiones invertidas de ADN localizadas en ambos extremos del genoma se doblan sobre sí mismos y se hibridan con el genoma para crear un cebador para la polimerasa celular de ADN. De este modo se genera una cadena complementaria y se replica el genoma del virión. Las dos proteínas principales no estructurales y las proteínas estructurales de la cápside VP1 y VP2 se traducen a partir de cadenas de ácido ribonucleico de gran longitud. Las proteínas víricas sintetizadas en el citoplasma vuelven al núcleo para el ensamblaje del virión. La proteína VP2 se degrada en una fase posterior para formar la proteína VP3. Las membranas nuclear y citoplásmica degeneran y el virus se libera tras la lisis celular.

ADRO 56-1. Características propias de los parvovirus

Son los virus ADN más pequeños
Cápside icosaédrica desnuda
Genoma (sentido + o -) de ADN monocatenario
Necesitan células en crecimiento (B19) o un virus asistente (dependovirus) para su multiplicación


CUADRO 56-2. Genoma del parvovirus

Genoma lineal de ADN monocatenario
Longitud aproximada 5,5 kilobases
Cadenas positivas y negativas encapsuladas en viriones B19 distintos, aproximadamente con la misma frecuencia
Los extremos del genoma poseen repeticiones invertidas que se hibridan para formar bucles en forma de horquilla y un cebador para la síntesis de ADN

Regiones independientes que codifican para proteínas no estructurales (NE) y estructurales (PV)

CUADRO 56-3. Mecanismos patogénicos del parvovirus B19

El virus se transmite por las secreciones **respiratorias y orales**
El virus **infecta a células precursoras eritroides** de la médula ósea con actividad mitótica, y provoca una infección lítica
El virus provoca una gran **viremia** y puede **atravesar la placenta**
Los **anticuerpos** son importantes para la curación y la profilaxis
El virus provoca una **enfermedad bifásica:**
- La fase inicial está relacionada con la viremia: síntomas similares a la gripe y eliminación del virus
- La fase tardía está relacionada con la respuesta inmunitaria: complejos inmunitarios de anticuerpos y viriones circulantes, que no fijan el complemento
- Resultado: erupción maculopapulosa y eritematosa, artralgias y artritis

El agotamiento de las células precursoras eritroides y la desestabilización de los eritrocitos desencadenan una **crisis aplásica en los individuos con anemia crónica**

Patogenia e inmunidad

El B19 tiene como objetivo las células precursoras eritroides, para las cuales es citolítico (cuadro 56-3). La enfermedad asociada al B19 está condicionada por la destrucción directa de estas células y la respuesta inmunitaria subsiguiente a la infección (exantema y artralgia).

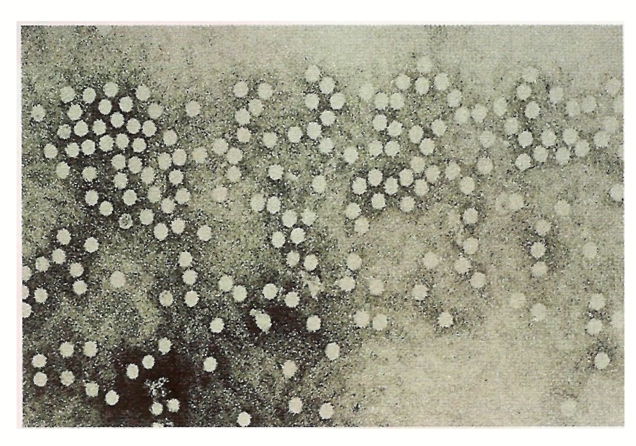


FIGURA 56-1. Imagen de microscopio electrónico de un parvovirus. Los parvovirus son virus no encapsulados de pequeño tamaño (18 a 26 nm) que contienen ADN monocatenario. (Por cortesía de los *Centers for Disease Control and Prevention,* Atlanta.)

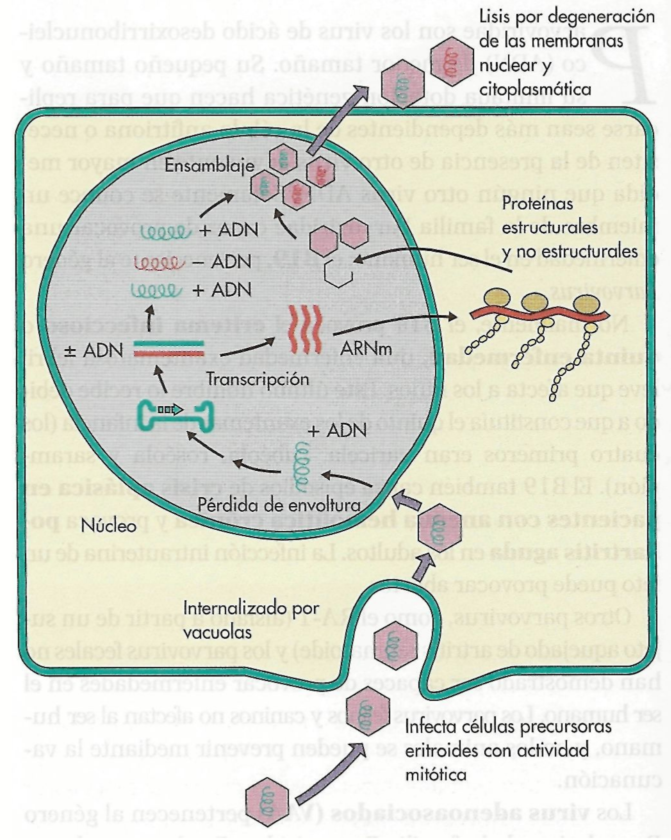


FIGURA 56-2. Hipótesis de multiplicación de un parvovirus (B19) basada en la información obtenida de virus parecidos (virus minúsculo del ratón). El parvovirus internalizado transmite su genoma al núcleo, donde el ADN monocatenario (positivo o negativo) se convierte en ADN bi-catenario mediante los factores del organismo anfitrión, y a polimerasas de ADN que solamente existen en las células en crecimiento. La transcripción, duplicación y ensamblaje tienen lugar en el núcleo. El virus se libera por lisis celular.

Algunos estudios realizados en voluntarios sugieren que el virus B19 empieza a replicarse en la nasofaringe y las vías respiratorias superiores, y después se extiende por

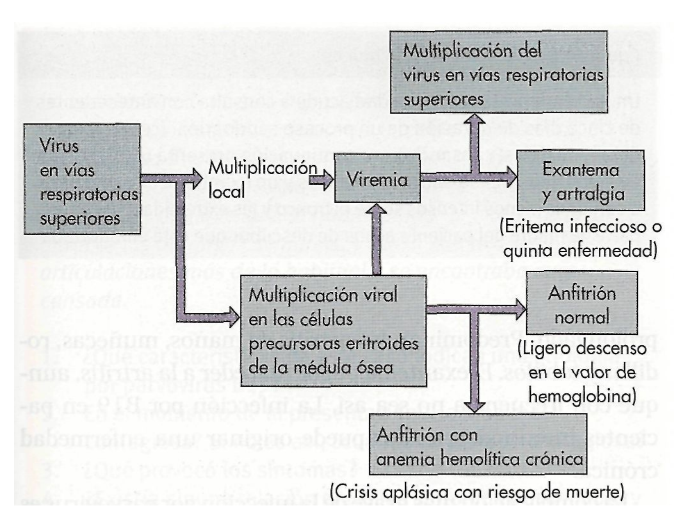


FIGURA 56-3. Mecanismo de diseminación del parvovirus en el interior del organismo.

CUADRO 56-4. Epidemiología de la infección por parvovirus B19

Factores de la enfermedad/víricos:
La cápside del virus es resistente a la inactivación
Un período contagioso precede a los síntomas
El virus atraviesa la placenta e infecta al feto

Transmisión:
Transmisión a través de gotículas respiratorias

¿Quién corre riesgos?:
Niños, en especial en edad de escuela primaria: eritema infeccioso (quinta enfermedad)
Padres de niños infectados por el B19
Mujeres embarazadas: infección fetal y enfermedad
Individuos con anemia crónica: crisis aplásica

Geografía/estación:
El virus se encuentra por todo el mundo
El eritema infeccioso es más habitual al final del invierno y en primavera

Métodos de control:
No existen métodos de control

viremia a la médula ósea y a cualquier otra localización, donde se multiplica y destruye las células precursoras eritroides (figura 56-3). La enfermedad presenta una **evolución bifásica.**

La fase febril inicial es la fase infecciosa. En esta etapa, la producción de eritrocitos se detiene aproximadamente durante una semana como consecuencia de la muerte de las células precursoras provocada por el virus. Transcurridos ocho días desde el comienzo de la infección se produce una abundante viremia acompañada de síntomas inespecíficos semejantes a los de la gripe. Con las secreciones orales y respiratorias se desprenden, igualmente, grandes cantidades de virus. Los anticuerpos detienen la viremia, y desempeñan una destacada función en la resolución de la enfermedad, pero también participan en la aparición de los síntomas.

La segunda fase sintomática parece ser mediada por el sistema inmunitario. El exantema y la artralgia observados en esta fase coinciden con la aparición de anticuerpos específicos para el virus, la desaparición de virus B19 detectable y la formación de complejos inmunitarios.

Los sujetos aquejados de anemia hemolítica crónica (p. ej., anemia drepanocítica) e infectados por el B19 corren el riesgo de padecer una reticulocitopenia potencialmente mortal que se denomina **crisis aplásica.** La reticulocitopenia es el resultado de la combinación de: 1) el agotamiento por parte del B19 de los precursores de los eritrocitos, y 2) la disminución de la duración de la vida de los eritrocitos provocada por la anemia subyacente.

Epidemiología

Alrededor de un 65% de la población adulta ha sufrido una infección por el B19 a la edad de 40 años (cuadro 56-4). El eritema infeccioso es más habitual en niños y adolescentes con edades comprendidas entre 4 y 15 años, los cuales constituyen un reservorio para la diseminación del virus. En los adultos es más probable que aparezcan artritis y artralgias. Es muy probable que el virus se transmita a través de gotitas respiratorias y secreciones orales. La enfermedad suele darse a finales del invierno y en la primavera. También se ha descrito la transmisión parenteral del virus mediante concentrados de factores de coagulación de la sangre.

CUADRO 56-5. Consecuencias clínicas de la infección por parvovirus (B19)

Enfermedad moderada similar a la gripe (fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, malestar)
Eritema infeccioso (quinta enfermedad)
Crisis aplásica en individuos con anemia crónica
Artropatía (poliartritis: síntomas en varias articulaciones)
Riesgo de pérdida del feto, porque el virus B19 atraviesa la placenta provocando una enfermedad del tipo de la anemia, pero no anomalías congénitas

Enfermedades clínicas

El virus B19 es el agente etiológico del eritema infeccioso (quinta enfermedad) (cuadro 56-5). La enfermedad cursa con un período prodrómico inadvertido de 7 a 10 días durante el cual el paciente puede contagiar la enfermedad. La infección del anfitrión normal puede finalizar sin que aparezca ningún síntoma manifiesto, pero también puede provocar fiebre y síntomas inespecíficos como dolor de garganta, escalofríos, malestar y mialgias, así como un ligero

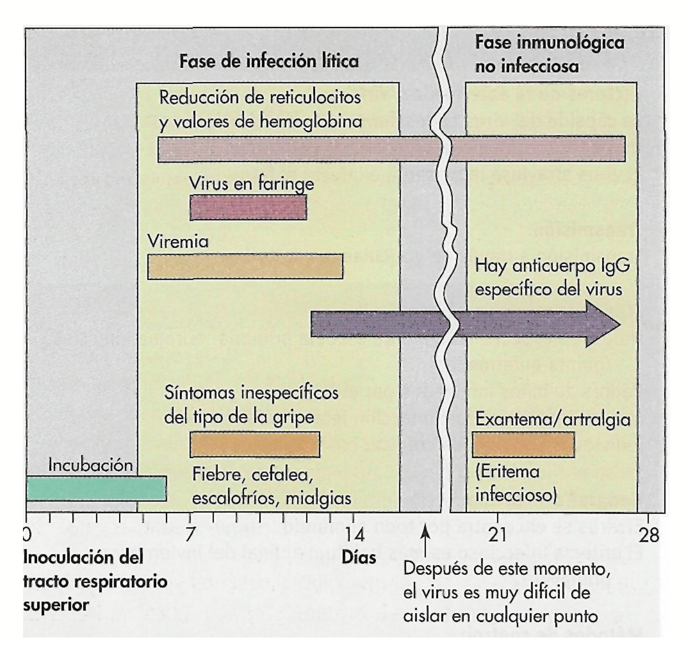


FIGURA 56-4. Evolución temporal de una infección por parvovirus (B19). El B19 provoca una enfermedad bifásica: en primer lugar, una fase inicial de infección lítica caracterizada por fiebre y síntomas parecidos a la gripe; posteriormente, una fase inmunológica no infecciosa caracterizada por exantema y artralgia.



FIGURA 56-5. El aspecto de «mejillas abofeteadas» es típico del exantema del eritema infeccioso. (Tomado de Hart CA, Broadhead RL: *A color atlas ofpediatric infectious diseases.* London, 1992, Wolfe.)

descenso de los valores de hemoglobina (figura 56-4). Este período va seguido por un exantema característico de las mejillas, que parecen haber sido abofeteadas. El exantema suele extenderse en una fase posterior, especialmente a zonas de piel descubierta como brazos y piernas (figura 56-5), y persiste durante una a dos semanas. Es frecuente que haya recidivas del exantema.

La infección por B19 en los adultos provoca poliartritis, acompañada o no de un exantema, que puede mantenerse durante varias semanas, meses o, incluso, un período más prolongado. Predominan las artritis de manos, muñecas, rodillas y tobillos. El exantema puede preceder a la artritis, aunque con frecuencia no sea así. La infección por B19 en pacientes inmunodeprimidos puede originar una enfermedad crónica.

La complicación más grave de la infección por parvovirus es la crisis aplásica que afecta a pacientes con anemia hemolítica crónica (p. ej., anemia drepanocítica). La infección de estos sujetos provoca una reducción transitoria de la eritropoyesis en la médula ósea. La reducción da lugar a una reticulocitopenia transitoria que durará entre 7 y 10 días, y un descenso del valor de hemoglobina. La crisis aplásica se acompaña de fiebre y síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, escalofríos y prurito. Igualmente, se puede observar un exantema maculopapular con artralgia y algunas inflamaciones articulares.

La infección por B19 de una madre seronegativa aumenta el riesgo de muerte fetal. El virus puede infectar al feto y destruir, sus precursores eritrocitarios, lo que origina anemia e insuficiencia cardíaca congestiva **(hldropenia fetal).** Con frecuencia, la infección de una mujer embarazada seropositiva no tiene ningún efecto nocivo para el feto. No se ha demostrado que el B19 provoque anomalías congénitas (cuadro 56-6; véase cuadro 56-5).

Cuadro 56-6. Resúmenes clínicos

Un paciente de 10 años de edad acude a consulta con antecedentes de cinco días de duración de un proceso seudogripal (cefalea, fiebre, mialgias, cansancio), y a continuación presenta un exantema de color rojo intenso sobre las mejillas y un exantema en «ronchas» o cordones menos intensos sobre el tronco y las extremidades. Por otra parte, la madre del paciente acaba de descubrir que está embarazada

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico del eritema infeccioso suele basarse en su presentación clínica. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de la enfermedad provocada por el Bl 9 requiere la detección de inmunoglobulina M específica (IgM) o el ADN vírico (p. ej., para distinguir el exantema del B19 del de la rubéola en una mujer gestante). Se han comercializado análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas para la IgM e IgG del B19. La reacción en cadena de la polimerasa constituye un método muy sensible para detectar el genoma del B19 en muestras clínicas. No se suele aislar el virus.

Tratamiento, prevención y control

No existe ningún tratamiento antivírico concreto ni medios de control de la infección. Se han diseñado vacunas frente a la parvovirosis del perro y del gato.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

La señora Doe llevó a su hija al pediatra a causa de un exantema. La cara de la niña tenía un aspecto como si hubiera sido abofeteada, pero no presentaba fiebre ni ningún otro síntoma aparente. Cuando le preguntaron, la señora Doe dijo que su hija había tenido un ligero catarro durante las últimas 2 semanas, y que a ella le dolían las articulaciones más de lo habitual y se encontraba muy cansada.

1. ¿Qué características de este caso indican una etiología por parvovirus B19?
2. En el momento de la presentación, ¿la niña era contagiosa? Si no es así, ¿cuándo había sido contagiosa?
3. ¿Qué provocó los síntomas?
4. ¿Existía alguna relación entre los síntomas de la madre y los de la hija?
5. ¿Qué posible cuadro subyacente habría constituido un mayor riesgo de enfermedad grave para la hija tras una infección por B19? ¿Y para la madre?
6. ¿Por qué la cuarentena es un método poco eficaz para limitar la difusión del parvovirus B19?

Bibliografía

Anderson LJ: Human parvoviruses, / *Infecí Dis* 161:603-608, 1990.

Anderson MJ: Parvoviruses. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, StLouis, 1991, Mosby.

Balows A, Hausler WJ Jr, Lennette EH, editors: *Laboratory diagnosis of infectíous diseases: Principies and practice,* vol 2, New York, 1988, Springer-Verlag.

Berns KI: *The parvoviruses,* New York, 1984, Plenum.

Berns KI: Parvovirus replication, *Microbiol Rev* 54:316-329,1990.

Brown KE, Young NS: Parvovirus B19 in human disease, *Annu Rev* Med48:59-67, 1997.

Chorba T et al: The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (flfth disease), / *Infecí Dis* 154:383-393,1986.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infecíious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, paihogenesis and control of animal víruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors: *Infecíious diseases,* ed 2, Philadelphia, 1997, WB Saunders.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Pields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principies and pracíice of infectíous diseases,* ed 6, Philadelphia, 2004, Churchill Livingstone.

Naides SJ et al: Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults, *Aríhrilis Rheum* 33:1297-1309,1990.

Tork TJ: Parvovirus B19 and human disease, *Adv Intern Med* 37:431-455,1992.

Ware RE: Parvovirus infections. In Katz SL et al: *Krugman's Infecíious diseases of children,* ed 10, St Louis, 1998, Mosby.

White DO, Fenner FJ: *Medical virology,* ed 4, New York, 1994, Academic.



CAPÍTULO 57

Picornavirus

La familia Picornaviridae constituyen una de las familias más extensas de virus que contiene algunos de los virus humanos y animales más importantes (cuadro 57-1). Como su nombre indica, se trata de virus de **pequeño tamaño (pico) con ARN** (ácido ribonucleico) y una estructura de **cápside desnuda.** La familia engloba más de 230 miembros divididos en cinco géneros: *Enterovirus, Rinovirus, Heparnavírus, Cardíovírus* y *Aftavirus.* Los enterovirus se distinguen de los rinovirus por la estabilidad de la cápside a pH 3, la temperatura idónea de crecimiento, la forma de transmisión y las enfermedades que provocan (cuadro 5 7-2).

Por lo menos existen 71 serotipos de enterovirus humanos, los cuales pertenecen a los poliovirus, los virus Coxsackie del grupo A o B, o los echovirus. Un serotipo específico de enterovirus puede provocar diversos síndromes patológicos distintos. De igual modo, varios serotipos distintos pueden causar una misma enfermedad dependiendo de cuál sea el tejido diana afectado. El virus de la hepatitis A se incluyó en un principio dentro de este grupo, pero posteriormente se ha clasificado de nuevo como hepatovirus del género *Heparnavírus* y se describe por separado en el capítulo 66.

Las cápsides de los enterovirus son *muy resistentes a las condiciones ambientales más adversas* (como los sistemas de tratamiento de aguas residuales) y a las imperantes en el tubo digestivo, un hecho que facilita su transmisión por la vía feco-oral. Sin embargo, aunque pueden iniciar la infección en el tubo digestivo, los enterovirus rara vez provocan una enfermedad entérica. De hecho, casi todas las infecciones causadas por estos patógenos suelen ser asintomáticas. Los virus más conocidos y mejor estudiados de los picornavirus son los poliovirus, de los que existen tres serotipos.

Los virus Coxsackie se denominan así por el nombre de la ciudad de Coxsackie (NY, EE.UU.), donde se aislaron por primera vez. Se dividen en dos grupos, A y B, basándose en ciertas diferencias biológicas y antigénicas; y se subdivíden en serotipos numéricos debido a otras diferencias antigénicas adicionales.

El nombre de **echovirus** se deriva de *Enteric Cytopatic Human Orphan,* puesto que inicialmente se creía que estos microorganismos no provocaban ninguna entidad clínica. Actualmente se han identificado 32 serotipos. Los enterovirus aislados a partir del año 1967 se han distinguido mediante números.

Los rinovirus humanos abarcan por lo menos 100 serotipos y constituyen la causa principal del resfriado común. Son *sensibles alpH ácido y se multiplican con dificultad a temperaturas superiores a33°C.* Esta sensibilidad acostumbra a limitar a los rinovirus a infecciones de las vías respiratorias superiores.



Estructura

La cadena positiva de ARN de los picornavirus está rodeada de una **cápside icosaédrica** de aproximadamente 30 nm de diámetro. La cápside icosaédrica posee 12 vértices pentaméricos, cada uno de los cuales se compone de cinco unidades protoméricas de naturaleza proteica. Los protómeros constan de cuatro polipéptidos de virión (VP1 a VP4). Los polipéptidos VP2 y VP4 proceden de la escisión de un precursor, el VPO. El VP4 confiere solidez a la estructura del virión, pero no se genera hasta que el genoma se ha incorporado a la cápside. Esta proteína se desprende como consecuencia de la unión del virus al receptor celular. Las cápsides son estables en presencia de calor y detergentes, y salvo el caso de los rinovirus, también son estables en medio ácido. La estructura de la cápside es tan regular que con frecuencia se forman paracristales de viriones en las células infectadas (figuras 5 7-1 y 5 7-2).

El **genoma de los picornavirus se parece al ARN mensajero (ARNm)** (figura 57-3). Se compone de una molécula monocatenaria de ARN positivo de aproximadamente 7200 a 8450 bases, que presenta una secuencia poli-A en el extremo 3' y una pequeña proteína, VPg (de 22 a 24 aminoácidos), unida al extremo 5'. La secuencia poli-A potencia la infectividad del ARN, mientras que la VPg puede desempeñar

CUADRO 57-1. Picomaviridae

Enterovirus
Poliovirus tipos 1, 2 y 3
Coxsackievirus A tipos 1 a 22 y 24
Coxsackievirus B tipos 1 a 6
Echovirus (virus ECHO) tipos 1 a 9,11 a 27 y 29 a 34
Enterovirus 68 a 71
Rinovirus tipos 1 a 100 y más
Cardiovirus
Aftavirus
Hepamavirus
Virus de la hepatitis A

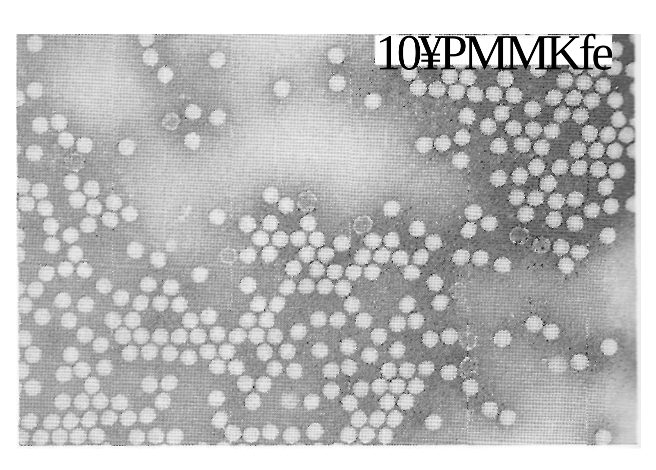


FIGURA 57-1. Imagen de microscopio electrónico de un poliovirus. (Por cortesía de los *Centers for Disease Control and Prevention,* Atlanta.^

CUADRO 57-2. Propiedades exclusivas de los picornavirus humanos

El virión es una cápside **desnuda, pequeña (25** a **30** nm) e **icosaédrica** que envuelve un genoma ARN positivo monocatenario
Los enterovirus son resistentes al pH 3 a *9,* los detergentes, tratamientos moderados de aguas residuales y calor
Los rinovirus son lábiles a pH ácido; su temperatura idónea de crecimiento es 33 °C
El genoma es un ARNm
El genoma desnudo basta para la infección
El virus se multiplica en el citoplasma
El ARN vírico se traduce en una poliproteína que después se escindirá en proteínas enzimáticas y estructurales
La mayoría de virus son **citolíticos**

una función clave en el empaquetamiento del genoma en la cápside y el inicio de la síntesis del ARN vírico. El *genoma desnudo del picornavirus basta para infectar una célula.*

El genoma codifica una poliproteína que se escinde por proteólisis para producir las proteínas enzimáticas y estructurales del virus. Además de las proteínas de la cápside y la VPg, los picornavirus codifican por lo menos dos proteasas y una polimerasa de ARN dependiente de ARN. Por otra parte, los poliovirus sintetizan una proteasa que degrada la proteína de 200.000 Da de unión a la cabeza del extremo 5' de los ribosomas eucariotas, lo que inhibe la traducción de la mayor parte del ARNm celular.

Replicarían

La especificidad de la interacción entre los picornavirus y los receptores celulares es el principal determinante de su tropismo tisular y la enfermedad asociada a este grupo de patógenos (véase figura 6-13). Las proteínas VP1 situadas en los vértices del virión contienen una estructura en forma de cañón a la que se une el receptor. El punto de unión está protegido de la neutralización por anticuerpos. Plecoranil y otros compuestos antivíricos similares contienen un grupo 3-metilisoxazol que se une al piso de este cañón y altera su conformación para impedir que el virus se desprenda de su cápside.

Los picornavirus se pueden clasificar en función de su especificidad de receptor de superficie celular. Los receptores de los poliovirus, algunos virus Coxsackie y los rinovirus pertenecen a la superfamilia proteica de las inmunoglobulinas. Por lo menos el 80% de los rinovirus y varios tipos de virus Coxsackie se unen la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), que se expresa en las células epiteliales, los fibroblastos y las células endoteliales. Algunos virus Coxsackie. echovirus, y otros enterovirus se unen al factor de aceleración de descomposición (CD5 5). Los poliovirus se unen a una molécula diferente (PVR/CD155) que remeda el receptor del virus del herpes simple. Un gran número de tipos de células humanas posee el receptor de los poliovirus, pero no todas estas células toleran la replicación de estos agentes.

Tras la unión al receptor, la proteína VP4 se desprende y el virión se debilita. A continuación se inyecta el genoma directamente a través de la membrana por un canal creado en uno de los vértices del virión. El genoma se une directamente a los ribosomas a pesar de la ausencia de una estructura de cabeza en el extremo 5'. Los ribosomas reconocen un bucle interno exclusivo del ARN del genoma. Después de 10 a 15 minutos desde el comienzo de la infección, se sintetiza una poliproteína que contiene todas las secuencias proteicas del virus. Esta poliproteína es degradada por las proteasas víricas que codifica. La polimerasa vírica de ARN dependiente de ARN crea un molde de ARN de cadena negativa a partir de la cual se pueden sintetizar nuevas moléculas de ARNm/genoma. La cantidad de ARNm vírico presente en el interior de la célula aumenta rápidamente y puede alcanzar 400.000 moléculas de ARN vírico por célula.

La mayoría de los picornavirus inhibe la síntesis del ARN y de proteínas celulares durante la infección. Por ejemplo, la escisión de la proteína de 200.000 Da de unión a la cabeza del extremo 5' (EIF4-G) del ribosoma por parte de una proteasa codificada por estos virus impide la unión de casi todas las moléculas de ARNm celular a los ribosomas. La inhibición de algunos factores de transcripción comporta la dismi-

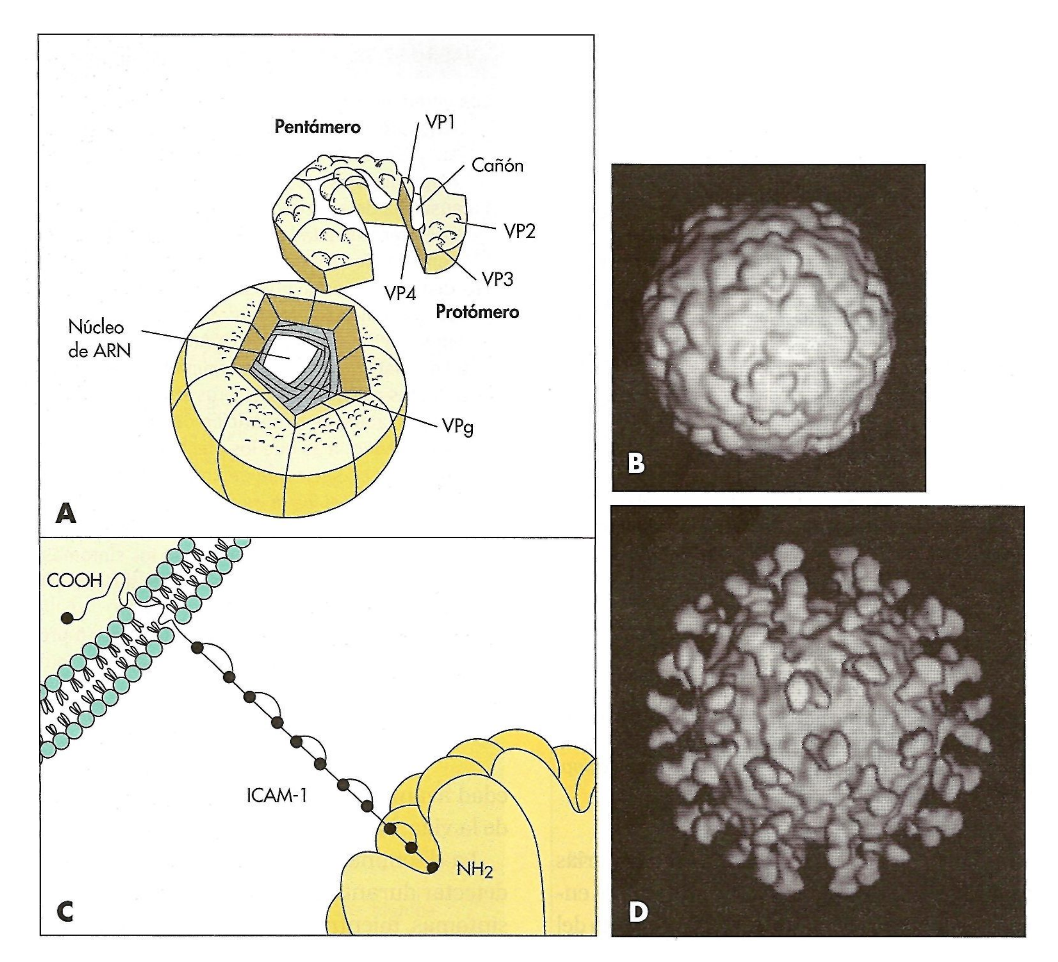


FIGURA 57-2. A. Estructura del rinovirus humano y su interacción con el cañón de unión al receptor ICAM-1 en la célula diana. B. Reconstrucción por ordenador de la imagen de microscopía crioelectrónica del rinovirus humano 16. C La unión de la molécula ICAM-1 al interior del cañón del virión desencadena la apertura de la cápside para liberar el genoma en la célula. D. Reconstrucción por ordenador de la imagen de microscopía crioelectrónica de la interacción de una forma soluble de ICAM-1 con el rinovirus humano 16. *Nota:* Existe una molécula de ICAM-1 por cada capsómero. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1. (Imágenes B y D, por cortesía de Tim Baker, *Purdue Unlversity,* West Lafayette, Ind.)

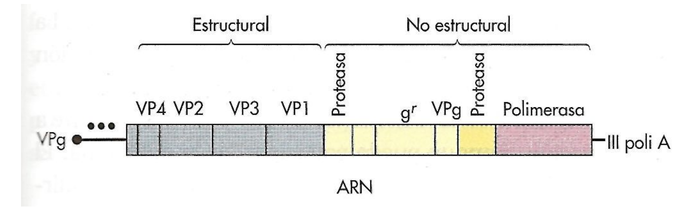


FIGURA **57-3.** Estructura del genoma del picornavirus. El genoma (7200 a 8400 bases) se traduce en una proteína que es escindida por proteasas codificadas por el virus en proteínas independientes. g^r, marcador de resistencia a la guanidina (un *locus* genético implicado en el inicio de la síntesis del ARN); poli A, poliadenilato; " * , *locus* (o lugar) interno del ribosoma para el inicio de la síntesis de proteínas.

nución de la síntesis de ARNm celular, mientras que los cambios de permeabilidad inducidos por los picornavirus reducen la capacidad del ARNm celular de unirse al ribosoma. Además, el ARNm vírico puede competir y superar al ARNm celular en la captación de factores necesarios para la síntesis proteica. Estas actividades participan en el efecto citopatológico del virus en la célula diana.

A medida que se replica y transcribe el genoma vírico, las proteínas estructurales VPO, VP1 y VP3 se escinden de la poliproteína por acción de una proteasa codificada por el virus, y se ensamblan en subunidades. Cinco **subunidades** se agrupan en **pentámeros, y 12 pentámeros** se unen para formar una **procápside.** Tras la inserción del genoma, la VPO se divide en VP2 y VP4 para completar la **cápside.** Se pueden producir hasta 100.000 viriones por célula, los cuales se liberan como consecuencia de la lisis celular.

Enterovirus

PATOGENIA E INMUNIDAD

En contra de lo que parece indicar su nombre, los enterovirus normalmente no provocan enfermedades entéricas, aunque se transmiten por vía feco-oral. Las enfermedades que producen los enterovirus están determinadas principalmente por diferencias en su tropismo tisular, y por la capacidad citolítica de cada

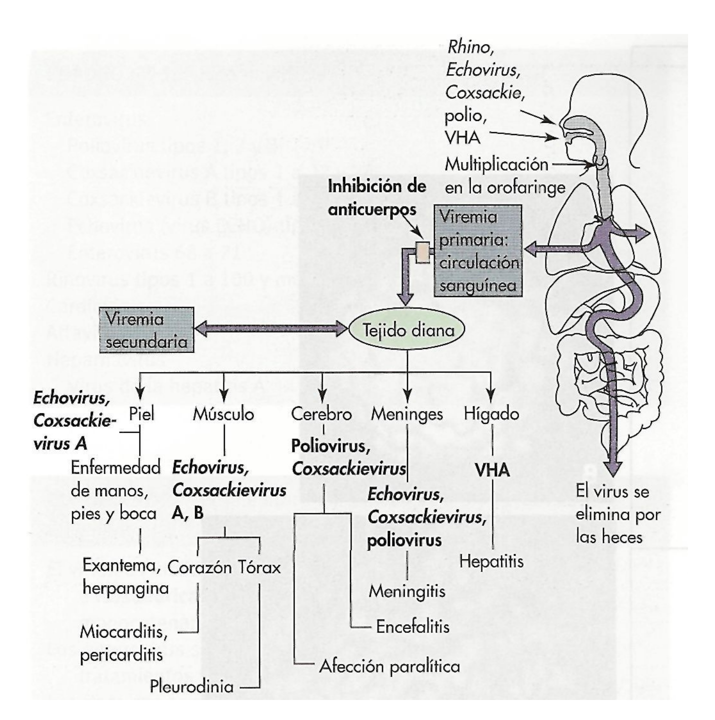


FIGURA 57-4. Patogenia de la infección por enterovirus. El tejido diana infectado por el enterovirus determina la enfermedad predominante que provocará. *Coxsackie,* virus Coxsackie; polio, poliovirus; *Rhino,* rinovirus; VHA, virus de la hepatitis A.

CUADRO 57-3. Mecanismos patogénicos de los picornavirus

tos enterovirus entran por la bucofaringe, mucosa intestinal o vfas respiratorias superiores, e infectan el tejido linfático subyacente-, los rinovirus quedan restringidos a las vías respiratorias superiores
En ausencia de anticuerpos séricos, los enterovirus se extienden por viremia hasta las células de algún tejido diana que contenga los receptores
tos distintos picornavirus se unen a diferentes receptores, muchos de los cuales son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (p. ej., ICAM-1)
El tejido diana infectado determina la enfermedad que aparecerá
Los efectos patológicos del virus son normalmente los responsables de la aparición de los síntomas de la enfermedad, más que los efectos ¡nmunitarios
La respuesta de secreción de anticuerpos es transitoria, pero puede evitar el inicio de la infección
Los anticuerpos del suero bloquean la diseminación del virus hasta el tejido diana, impidiendo los síntomas
El enterovirus se elimina con las heces durante períodos prolongados
Frecuentemente la infección es asintomática o provoca una enfermedad moderada del tipo de la gripe, o de las vías respiratorias superiores

uno de ellos (figura 57-4; cuadro 57-3). Las vías respiratorias superiores, la bucofaringe y el tubo digestivo son las vías de entrada de los enterovirus. Los viriones son insensibles al ácido del estómago, las proteasas y las bilis. El proceso de replicacion vírica se inicia en la mucosa y el tejido linfoide de las amígdalas y la faringe, y posteriormente tiene lugar la infección de células linfoides de las placas de Peyer que hay bajo la mucosa intestinal. El virus se disemina por medio de una viremia inicial a los tejidos diana que contienen el receptor, como las células reticuloendoteliales de los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, para después iniciar una segunda fase de replicacion vírica que provoca una viremia secundaria y la aparición de sintomatologia.

La mayoría de los enterovirus son citolíticos, se multiplican con rapidez y provocan lesiones directamente en la célula diana. El virus de la hepatitis A constituye una excepción debido a su escasa capacidad citolítica. La cinética de la respuesta inmunitaria a la hepatitis A guarda relación con la aparición de los síntomas, lo que se considera indicativo de inmunopatogenia.

En el caso de los poliovirus, el virus logra acceder al cerebro tras haber infectado la musculatura esquelética y viajado a lo largo de los nervios que la inervan hasta alcanzar el cerebro, de forma semejante al virus de la rabia (capítulo 61). El virus ejerce una acción citolítica en las neuronas motoras del asta anterior y el tronco encefálico. La identidad de las células nerviosas destruidas por el virus determina qué tejido sufrirá una parálisis. El numero de neuronas destruidas determina la aparición de parálisis, así como la posibilidad que otras neuronas inerven de nuevo *el músculo y* restablezcan su función. La pérdida neuronal debida a la poliomielitis y la edad avanzada puede provocar parálisis en una fase ulterior de la vida, lo que se conoce como síndrome pospo'iomielítico.

La diseminación del virus desde la bucofaringe se puede detectar durante un breve período antes de que empiecen los síntomas, mientras que la producción vírica y su eliminación desde el intestino puede durar 30 días o más incluso en presencia de una respuesta inmunitaria humoral.

Los anticuerpos constituyen la respuesta inmunitaria principal frente a los enterovirus. La secreción de anticuerpos puede evitar el establecimiento inicial de la infección en la bucofaringe y e. tubo digestivo, y los anticuerpos séricos impiden la diseminación virémica hasta el tejido diana y, por tanto, la enfermedad. La evolución temporal de la producción humoral tras una infección con una vacuna atenuada se describe en la figura 57-10.

La inmunidad celular no suele conferir protección frente a esta infección, aunque puede participar en la patogenia. El virus de la hepatitis A constituye una excepción a esta afirmación, ya que los linfocitos T desempeñan un señalado papel en la resolución de la enfermedad y representan un determinante clave de la patogenia. Asimismo, estos linfocitos parecen participar en la patogenia de la miocarditis asociada al virus Coxsackie B en el ratón.

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterovirus son patógenos restringidos al ser humane (cuadro 57-4). Como su nombre indica, estos virus se transmiten principalmente por la vía **feco-oral.** Puede producirse una **diseminación asintomática** durante un período máximo de un *mes* que comporta la difusión *del virus al entorno.* Una higiene deficitaria y las condiciones de hacinamiento

CUADRO 57-4. Epidemiología de ia infección por enterovirus

Factores de la enfermedad/víricos:
La naturaleza de la enfermedad guarda relación con el tipo específico de enterovirus y la edad del individuo
Frecuentemente la infección es asintomática con eliminación de virus
El virión es resistente a las condiciones del entorno (detergentes, ácido, desecación, tratamientos moderados de aguas residuales y calor)

Transmisión:
Vía feco-oral: higiene deficitaria, pañales sucios (especialmente en guarderías)
Ingestión con comida y agua contaminadas
Contacto con manos y fómites infectados
Inhalación de gotas de aerosoles infecciosas

¿Quién corre riesgos?:
Niños pequeños: riesgo de poliomielitis (enfermedad asintomática o leve)
Niños mayores y adultos: riesgo de poliomielitis (asintomática o afección paralítica)
Recién nacidos y neonatos: máximo riesgo de afección grave por coxsackievirus y enterovirus

Geografía/estación:
Los virus tienen una distribución mundial; los poliovirus de tipo salvaje están prácticamente erradicados de los países desarrollados gracias a los programas de vacunación
La enfermedad es más frecuente en verano
Métodos de control
Para la polio, vacuna viva oral (VPO trivalente) o vacuna trivalente inactivada (VP1)
Para los otros enterovirus no hay vacunas; una buena higiene limita su diseminación

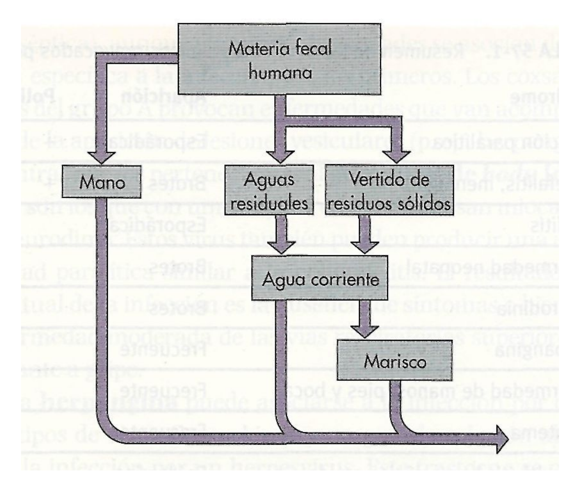


FIGURA 57-5. Transmisión de los enterovirus. La estructura de la cápside es resistente a tratamientos moderados de aguas residuales, agua salada, detergentes y cambios de temperatura, lo que permite que estos virus se puedan transmitir por vía feco-oral, así como a través de fómites y las manos.

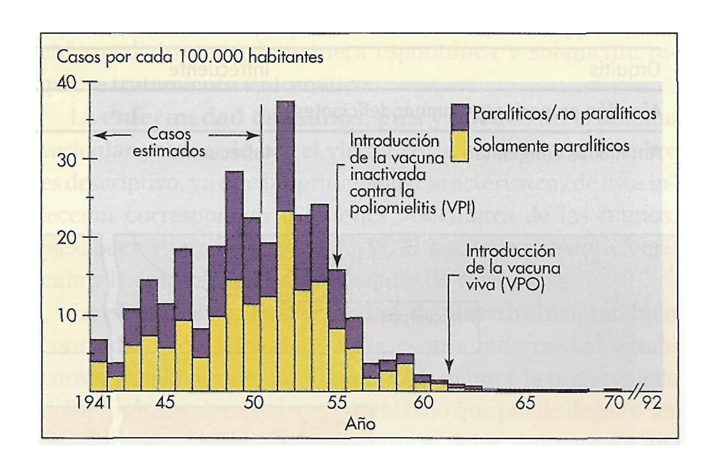


FIGURA 57-6. Incidencia de la poliomielitis en EE.UU. En 1955 se introdujo una vacuna de virus de la poliomielitis ¡nactlvados (inactivada, VPI) y en 1961 y 1962 una vacuna basada en virus de la poliomielitis vivos (oral, VPO). El virus de la poliomielitis de tipo salvaje se ha erradicado en EE.UU. (Por cortesía de los *Centers for Disease Control and Prevention; Immunization against disease:* 1972, Washington, 1973, U.S. Government Printlng Office.)

favorecen la diseminación del virus (figura 57-5). La contaminación del agua corriente por aguas residuales puede ocasionar epidemias de enterovirus. Se han observado brotes de enfermedades enterovíricas en escuelas y guarderías infantiles, y el verano es la estación principal para la aparición de esta enfermedad. Los virus Coxsackie 3' los echovirus también se pueden transmitir a través de partículas aerosolizadas y causar infecciones de vías respiratorias.

Los satisfactorios resultados obtenidos con las vacunas frente a la poliomielitis han logrado eliminar la cepa salvaje del virus de la poliomielitis en el hemisferio occidental (figura 5 7-6), pero no en todo el planeta. Todavía existe poliomielitis paralítica en África y otras zonas que no disponen de la vacuna, así como en las comunidades en las que la vacunación se opone a las creencias religiosas u otras tradiciones. Se produce un número pequeño, aunque significativo, de casos de poliomielitis asociados a la vacuna como resultado de la recuperación de la neurovirulencia por el virus vivo vacunal. Site proceso ha impulsado un cambio a favor del uso de la vacuna inactivada de la poliomielitis. Los poliovirus se diseminan con una mayor frecuencia durante el verano y el otoño.

Hubo una época en que la poliomielitis paralítica se consideró una enfermedad de la clase media debido a que las medidas higiénicas adecuadas retrasarían la exposición al virus hasta el final de la infancia, la adolescencia o la edad adulta, etapas en las que la infección producía los síntomas más graves. Generalmente, la infección al principio de la infancia provoca una enfermedad asintomática o muy leve.

Al igual que la infección por poliovirus, la enfermedad por el virus Coxsackie A acostumbra a ser más grave en los adultos que en los niños. Sin embargo, el virus Coxsackie B y algunos echovirus (especialmente el echovirus 11) pueden ser muy perjudiciales para los lactantes.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las enfermedades clínicas producidas por los enterovirus están determinados por diversos factores, entre los que se incluyen:

TABLA 57-1. Resumen de los síndromes clínicos provocados por los principales grupos de enterovirus

Síndrome	Aparición	Poliovirus	Coxsackievirus A	Coxsackievirus B	Echovirus
Afección paralítica	Esporádica	+	+	+	+
Encefalitis, meningitis	Brotes	+	+	+	+
Carditis	Esporádica		+	+	+
Enfermedad neonatal	Brotes			+	+
Pleurodinia	Brotes			+	
Herpangina	Frecuente		+		
Enfermedad de manos, pies y boca	Frecuente		+		
Exantema	Frecuente		+	+	+
Conjuntivitis hemorrágica aguda	Epidemias		+		
Infecciones de las vías respiratorias	Frecuente	+	+	+	+
Fiebre indiferenciada	Frecuente	+	+	+	+
Diarrea, afección gastrointestinal	Infrecuente				+
Diabetes, pancreatitis	Infrecuente			+	
Orquitis	Infrecuente			+	
Afección en pacientes inmunodeficientes	—	+	+		+
Anomalías congénitas	Infrecuente		+	+	

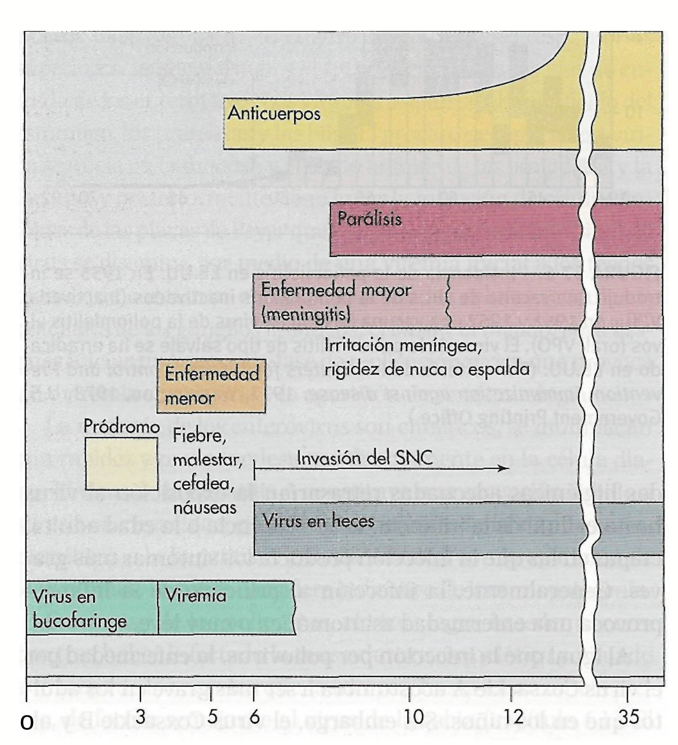


FIGURA 57-7. Evolución de la infección por poliovirus. La infección puede ser asintomática o bien progresar a una enfermedad importante o leve. SNC, sistema nervioso central.

1) el serotipo vírico; 2) la dosis infectante; 3) el tropismo tisular; 4) la vía de entrada; 5) la edad del paciente, el sexo y el estado de salud, y 6) el embarazo (tabla 5 7-1). El período de incubación de la enfermedad provocada por los enterovirus varía entre 1 y 35 días, dependiendo del virus, el tejido diana y la edad del individuo. Los virus que afectan a las regiones bucal y respiratoria son los que tienen los períodos de incubación más cortos.

Infecciones por poliovirus

Las infecciones por poliovirus salvajes son cada vez más infrecuentes gracias al éxito de las vacunas contra la poliomielitis (véase figura 57-6). Sin embargo, se han descrito algunos casos de poliomielitis provocados por la vacuna, y todavía existen poblaciones sin vacunar que corren el riesgo de contraer una infección. Dependiendo de la evolución de la infección, los poliovirus pueden causar uno de los cuatro cuadros siguientes en los individuos no vacunados (figura 5 *7-7):*

1. **Enfermedad asintomática,** que aparece cuando la infección vírica se limita a la bucofaringe y al intestino. Por lo menos el 90% de las infecciones por poliovirus se incluyen en esta categoría.
2. **Poliomielitis abortiva,** la **enfermedad menor,** que constituye una enfermedad febril inespecífica que aparece aproximadamente en el 5% de los individuos infectados. En estos aparece fiebre, cefalea, malestar, dolor de garganta y vómitos a los 3-4 días de la exposición.
3. **Poliomielitis no paralítica** o **meningitis aséptica,** que afecta a una proporción comprendida entre el 1% y el 2% de los pacientes infectados por el poliovirus. En esta entidad, el virus progresa hasta el sistema nervioso central

y las meninges provocando dolor de espalda y espasmos musculares, además de los síntomas de la enfermedad menor.

4. **Poliomielitis paralítica,** o **enfermedad mayor,** que aparece en un 0,1% a 2% de los individuos infectados por poliovirus y representa el cuadro más grave. Aparece a lo largo de los 3 o4 días posteriores a la resolución de la enfermedad menor, por lo que se trata de una enfermedad bifásica. En esta enfermedad, el virus se disemina desde la sangre hasta las **células del asta anterior** de la médula espinal y la corteza motora cerebral. La gravedad de la parálisis estaría determinada por la magnitud de la infección neuronal y de la identidad de las neuronas afectadas. La parálisis espinal puede afectar a una o más extremidades, mientras que la parálisis bulbar (craneal) puede afectar a una combinación de nervios de pares craneales e, incluso, al centro respiratorio de la médula.

La *poliomielitis paralítica* se caracteriza por una parálisis flaccida asimétrica sin pérdida sensorial. Los poliovirus de tipo 1 son los agentes etiológicos del 85% de los casos de poliomielitis paralítica. La transformación de los virus vacunales atenuados de los tipos 2 y 3 a virus virulentos puede dar lugar a una enfermedad asociada a la vacuna.

El grado de parálisis es variable, pudiendo afectar solamente a un grupo de músculos (p. ej., una pierna) o bien provocar una parálisis flaccida completa de las cuatro extremidades. La parálisis puede progresar durante los primeros días para después alcanzar una recuperación completa, una parálisis residual o la muerte. La mayoría de recuperaciones tiene lugar en el plazo de seis meses, aunque a veces se llegan a necesitar hasta dos años para una remisión completa.

La *poliomielitis bulbar* puede ser más grave y puede afectar a los músculos de la faringe, cuerdas vocales y respiratorios, y puede causar la muerte del 75% de los pacientes. Durante los años cincuenta se utilizaron pulmones de acero, unas cámaras que proporcionaban una compresión respiratoria externa, para ayudar a respirar a los pacientes con estos cuadros de poliomielitis. Con anterioridad a la introducción de los programas de vacunación, los pulmones de acero llenaban las salas de los hospitales infantiles.

El *síndrome pospoliomielítico* es una secuela de la poliomielitis que puede aparecer mucho más tarde en la vida del individuo (de 30 a 40 años más tarde), y afectar a un 20% al 80% de los pacientes infectados inicialmente. Las personas afectadas padecen un deterioro de los músculos afectados en el primer episodio. Los poliovirus ya no están presentes, por lo que se cree que el síndrome se debe a la pérdida de las neuronas de los nervios inicialmente afectados.

Infecciones por virus Coxsackie y echovirus

Existen diversos síndromes clínicos que pueden ser provocados tanto por virus Coxsackie como echovirus (p. ej., meningitis aséptica), aunque algunas enfermedades se asocian de manera específica a la infección por los primeros. Los coxsackievirus del grupo A provocan enfermedades que van acompañadas de la aparición de lesiones vesiculares (p. ej., herpangina i. mientras que los pertenecientes al grupo B **(B de *body* [cuerpo])** son los que con una mayor frecuencia causan miocarditis y pleurodinia. Estos virus también pueden producir una enfermedad paralítica similar a la poliomielitis. El resultado más habitual de la infección es la ausencia de síntomas o bien una enfermedad moderada de las vías respiratorias superiores semejante a gripe.

La **herpangina** puede asociarse a la infección por diversos tipos de virus Coxsackie A y no guarda relación alguna con la infección por un herpesvirus. Este trastorno se caracteriza por fiebre, faringitis, dolor a la deglución, anorexia y vómitos. Los hallazgos clásicos son lesiones y úlceras vesiculares alrededor del paladar blando y la úvula (figura 57-8). Con una menor frecuencia, las lesiones afectan al paladar duro. El virus se puede aislar a partir de las lesiones o de las heces. La enfermedad remite de manera espontánea y solamente requiere tratamiento sintomático.

La **enfermedad de manos, pies y boca** es un exantema vesicular provocado por el virus Coxsackie Al 6. Su nombre es descriptivo, ya que las principales características de esta infección corresponden a lesiones vesiculares de las manos, pies, boca y lengua (figura 57-9). El paciente presenta febrícula y la enfermedad remite después de varios días.

La **pleurodinia (enfermedad de Bornholm),** también conocida como gripe del diablo, es una enfermedad aguda caracterizada por un ataque súbito de fiebre y la presencia de dolor torácico pleurítico unilateral bajo que puede llegar a ser insoportable. También puede aparecer dolor abdominal e, incluso, vómitos, y los músculos del lado afectado pueden presentar dolor con la palpación. La pleurodinia dura una media de cuatro días, pero puede recidivar después de permanecer asintomática durante varios días. El agente etiológico de esta entidad es el virus Coxsackie B.

Esporádicamente se registran **infecciones miocárdicas y pericárdicas** en niños mayores y adultos producidas por el virus Coxsackie B, pero son notablemente más graves en los recién nacidos. Los recién nacidos aquejados de estas infecciones presentan un cuadro febril y una insuficiencia cardíaca de comienzo súbito y origen desconocido. Se aprecia cianosis, taquicardia, cardiomegalia y hepatomegalia. En los pacientes con miocarditis se observan cambios en el electrocardiograma. La mortalidad de esta infección es elevada y habitualmente la autopsia revela la afectación de otros órganos, como el cerebro, el hígado y el páncreas. En los adultos jóvenes se describe, a menudo, una pericarditis benigna, aunque también puede aparecer en personas de más edad. Los síntomas son similares a los del infarto de miocardio con fiebre.

La **meningitis vírica (aséptica)** es una enfermedad febril aguda acompañada de cefalea y síntomas de irritación meníngea, incluida rigidez de la nuca. En los pacientes con meningi-

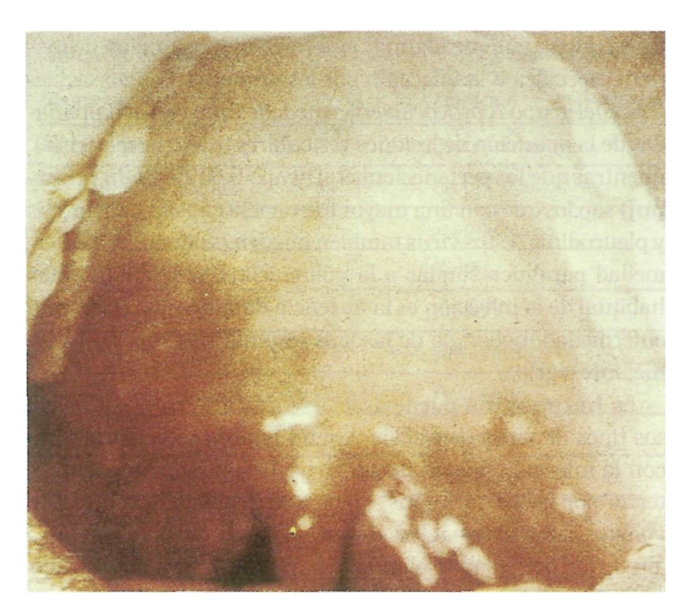


FIGURA 57-8. Herpangina. Se observan las vesículas discretas características en los pilares anteriores de las amígdalas. (Por cortesía del Dr. GDW McKendrick. Tomado de Lambert HP et al: *Infectious diseases illustrated,* London, 1982, Gower.)



FIGURA 57-9. Enfermedad de manos, pies y boca provocada por el virus Coxsackie A. Inicialmente las lesiones aparecen en la cavidad bucal y luego evolucionan tras un día hasta afectar las palmas de las manos y las plantas de los pies, como se observa en la imagen. (Tomado de Habif TP: *CUnical dermatotogy: A color guide to diagnosis and therapy,* ed 3, St Louis, 1996, Mosby.)

tis enterovírica pueden aparecer petequías o un exantema. Habitualmente se consigue la recuperación sin complicaciones, a menos que la enfermedad vaya asociada a una encefalitis (meningoencefalitis) o afecte a niños de edad inferior a un año. Todos los años se producen brotes de meningitis por picornavirus (echovirus 11) durante los meses de verano y otoño.

En los pacientes infectados por echovirus o virus Coxsackie aparece **fiebre, erupción y síntomas similares a los habituales en el resfriado común.** El exantema acostumbra a ser de tipo maculopapuloso, aunque ocasionalmente puede consistir en petequias o vesículas. El exantema de tipo petequial se debe distinguir de la meningococemia. En los niños, los síntomas de la infección enterovírica son menos intensos que los de la meningococemia. Los virus Coxsackie A21 y A24 y los echovirus 11 y 20 pueden provocar síntomas similares a los de un resfriado de tipo rinovírico.

Otras enfermedades asociadas a los **enterovirus**

El enterovirus 70 y una variante del virus Coxsackie A24 se han asociado a una infección ocular extremadamente contagiosa, la **conjuntivitis hemorrágica aguda.** La infección provoca hemorragia subconjuntival y conjuntivitis. La enfermedad tiene un período de incubación de 24 horas y desaparece al cabo de una a dos semanas. Algunas cepas del virus Coxsackie B y echovirus se pueden transmitir por vía transplacentaria al feto. La infección del feto o de un lactante por esta vía puede producir una enfermedad diseminada grave. Se ha sospechado que las infecciones pancreáticas por el virus Coxsackie B causan una diabetes insulinodependiente como consecuencia de la destrucción de los islotes de Langerhans.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Analítica

El líquido cefalorraquídeo (LCR) de una meningitis aséptica provocada por poliovirus o enterovirus revela una pleocitosis predominantemente linfocítica (presencia de 25 a 500 células/mm^3). A diferencia de la meningitis bacteriana, el LCR de la meningitis vírica carece de neutrófilos, y la glucorraquia acostumbra a ser normal o ligeramente reducida. La proteorraquia del LCR es normal o ligeramente elevado. Rara vez el LCR es positivo al virus.

Cultivo

Los poliovirus se pueden aislar de la faringe del paciente durante los primeros días de la enfermedad, y de las heces hasta un período máximo de 30 días, pero sólo rara vez del LCR. El virus crece bien en cultivos tisulares de riñon de mono. Por lo general, los virus Coxsackie y los echovirus se pueden aislar de la faringe y de las heces durante la infección, y frecuentemente del LCR de pacientes aquejados de meningitis. Sin embargo, rara vez se consigue aislar el virus en pacientes con miocarditis, dado que los síntomas aparecen varias semanas después de la infección inicial. Los virus Coxsackie B pueden cultivarse en células primarias de mono o renales embrionarias humanas. Muchas cepas del virus Coxsackie A son incapaces de crecer en cultivos tisulares y se deben cultivar en ratones lactantes.

Estudios genómicos y serológicos

El tipo específico de enterovirus puede determinarse utilizando pruebas específicas de antígeno y anticuerpo (p. ej., neutra-

TABLA 57-2. Ventajas e inconvenientes de las vacunas contra la poliomelitis

Vacuna	Ventajas	Inconvenientes
Viva (vacuna de la poliomelitis oral)	Eficaz Inmunidad para toda la vida Induce una respuesta secretora de anticuerpos similar a la infección natural La diseminación del virus atenuado a las personas próximas favorece la inmunización indirecta (inmunidad del grupo) Poco costosa y fácil de administrar No necesita vacunas repetidas de recuerdo	Riesgo de poliomielitis provocada por la vacuna en los receptores o en personas próximas Diseminación de la vacuna a personas próximas sin su consentimiento No es segura para administrar a pacientes inmunodeficientes
Vacuna de la poliomelitis ¡nactivada	Eficaz Buena estabilidad durante el transporte y almacenamiento Administración segura en pacientes inmunodeficientes No hay riesgo de enfermedad relacionada con la vacuna	Falta de inducción de anticuerpos secretores Se necesitan vacunas de recuerdo para una inmunidad para toda la vida Requiere jeringuillas y agujas esterilizadas Se necesitan valores de inmunización de la comunidad más elevados que con la vacuna viva

lización, inmunofluorescencia, análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas) o la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa ((PCR-TI)) para la detección de ARN vírico específico. La PCR-TI de muestras clínicas se ha convertido en un método rápido de rutina para la confirmación del diagnóstico de meningitis por el echovirus 11 en un lactante, así como de otras enfermedades asociadas a los picornavirus.

Para confirmar una infección por enterovirus se recurre a la serología, mediante la detección de la inmunoglobulina (Ig)M específica o un incremento del título de anticuerpos del cuádruple entre el momento de la enfermedad aguda y el período de convalecencia. Puede que este planteamiento no sea práctico para detectar los echovirus y los virus Coxsackie a causa de sus múltiples serotipos, a menos que se sospeche la implicación de un virus específico.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Existe un nuevo fármaco antivírico, plecoranil, de disponibilidad limitada. El fármaco inhibe la penetración de los picornavirus en la célula. Se debe administrar en la fase inicial de la infección.

La prevención de la poliomielitis paralítica es uno de los grandes triunfos de la medicina moderna. En 1979, en EE.UU. desaparecieron las infecciones por cepas salvajes del virus de la poliomielitis, y el número de casos de poliomielitis (21.000/año) en la era previa a la vacuna se redujo a 18 en 1977 en pacientes no vacunados. Al igual que en el caso de la viruela, los organismos internacionales han acordado la erradicación de la poliomielitis. La provisión de asistencia sanitaria a los países subdesarrollados es más difícil, y por esta razón todavía existe la enfermedad asociada al virus de tipo salvaje en África, Oriente Medio y Asia. La falta de información y de comprensión de la enfermedad, así como el descontento de la población con las clases dirigentes en África y otras regiones del mundo han limitado la aceptación de los programas de la vacunación contra la poliomielitis. Se han diseñado nuevos programas de vacunación mundial con el fin de alcanzar este objetivo.

Los dos tipos de vacuna contra la poliomielitis son: 11 **vacuna de la poliomielitis inactivada (VPI)** desarrollada por Joñas Salk, y 2) **vacuna de la poliomielitis atenuada oral (VPO),** desarrollada por Albert Sabin. Ambas vacunas incorporan las tres cepas de polio, son estables y relativamente baratas, e inducen una respuesta humoral protectora (figura 57-10). La VPI demostró su eficacia en 1995, pero 1= vacuna oral ha ocupado su lugar debido a su reducido coste, su fácil administración y su capacidad para generar una inmunidad para toda la vida (tabla 5 7-2).

La VPO *se atenuó* (p. ej., se hizo menos virulenta) mediante pases por cultivos celulares humanos o de mono. La atenuación dio lugar a un virus que se puede multiplicar en la bucofaringe y el tubo digestivo pero que es incapaz de infectar las células nerviosas. Una de las ventajas de la cepa vacunal atenuada es que se elimina a través de las heces a lo largo de varias semanas y se puede transmitir a las personas del entorno. La diseminación de la cepa comportará la inmunización o reinmunrzación de estos sujetos, facilitando así la inmunización masiva. Los principales inconvenientes de la vacuna atenuada son que: 1) el virus vacunal puede infectar a personas con alteraciones inmunitarias, y 2) existe la posibilidad remota de que el virus revierta a su forma virulenta y provoque el cuadro paralítico. La incidencia del cuadro paralítico se estima en 1 de cada 4 millones de dosis administradas (frente a 1 por cada 100 personas infectadas con el tipo salvaje de poliovirus).

En ausencia del poliovirus de tipo salvaje, las nuevas recomendaciones respaldan el uso de la VPI en los programas de vacunación rutinaria. El VPI se debe administrar a los niños a las edades de 2, 4 y 15 meses, y después a los 4 y 6 años de edad. Alternativamente, tras las dos primeras dosis de VPI se puede administrar una dosis de VPO.

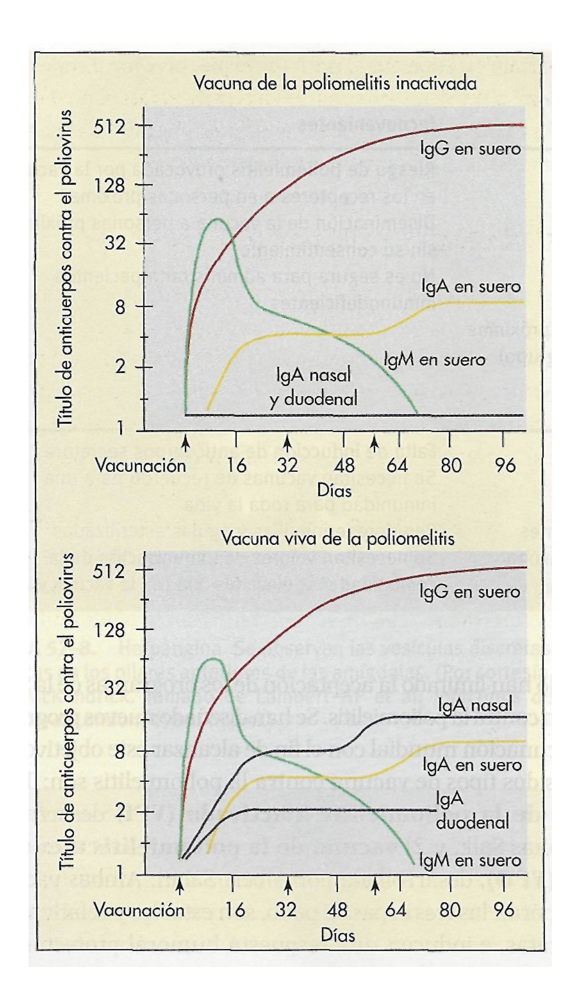


FIGURA 57-10. Respuesta de anticuerpos séricos y secretados frente a la inoculación intramuscular de una vacuna de la poliomielitis inactivada y frente a una vacuna oral del virus de la poliomielitis atenuado. Obsérvese la presencia de IgA secretora inducida por la vacuna atenuada de la poliomielitis. (Modificado de Ogra P et al.: *Rev Infecí Dis,* 2:352-369,1980. Copyright 1980, *Universityof Chicago Press.)*

No existen vacunas contra los virus Coxsackie o echovirus. Es probable que la transmisión de estos virus se pudiera reducir mediante la mejora de las medidas higiénicas y las condiciones de vida.

Rinovirus

Los rinovirus son la causa más importante del **resfriado común** y las infecciones de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, estas infecciones remiten de manera espontánea y no provocan ningún cuadro grave. Se han identificado más de 100 serotipos de rinovirus. Al menos un 80% de las cepas de rinovirus comparte un receptor que también utilizan algunos virus Coxsackie. Este receptor se ha identificado como ICAM-1, un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se expresa en las células epiteliales, fibroblastos y células linfoblastoides B.

CUADRO 57-5. Epidemiología de los rinovirus

Factores de la enfermedad/víricos:
El virión es resistente a la desecación y a los detergentes
ta replicación se produce a una temperatura idónea de 33 °C e inferior

Transmisión:
Contacto directo con manos y fómites infectados
fa existencia de numerosos serotipos impiden la inmunidad previa
Inhalación de gotas de aerosoles

¿Quién corre riesgos?:
Personas de cualquier edad

Geografía/estación:
El virus se encuentra por todo el mundo
ta enfermedad es más frecuente a principios del otoño y final de la primavera

Métodos de control:
tavarse las manos y desinfectar los objetos contaminantes puede ayudar a prevenir el contagio

PATOGENIA E INMUNIDAD

A diferencia de los enterovirus, los rinovirus son **incapaces de multiplicarse en el tubo digestivo** (véase cuadro 57-3). Los rinovirus son **sensibles al pH ácido.** Asimismo su temperatura de **crecimiento idónea es 33 °C,** una característica que puede explicar en parte su predilección por los entornos más frescos de la mucosa nasal. La infección puede ser iniciada por una única partícula vírica infectante. Durante la fase álgida de la enfermedad, las secreciones nasales pueden contener unas concentraciones de 500 a 1000 viriones infecciosos por mi. El virus se introduce en el organismo a través de la nariz, la boca o los ojos, e inicia una infección de las vías respiratorias superiores, incluida la faringe. La mayor parte de la replicación vírica tiene lugar en la nariz, y el inicio y la gravedad de los síntomas guardan relación con el momento de la diseminación del virus y la cantidad de virus (título) diseminado. Las células infectadas segregan bradiquinina e histamina, que provocan un «catarro nasal».

El interferón, que se sintetiza como respuesta a la infección, puede limitar la progresión de esta y contribuir a los síntomas. Es interesante destacar que la secreción de citocinas durante la inflamación puede facilitar la diseminación del virus al estimular la expresión de los receptores víricos ICAM-1.

La inmunidad contra los rinovirus es transitoria y es poco probable que permita prevenir una infección ulterior debido al gran número de serotipos distintos de estos virus. La infección primaria por rinovirus induce la secreción nasal de anticuerpos IgA y la producción sérica de anticuerpos IgG, los cuales se pueden detectar una semana después del comienzo de la infección. La respuesta secretora de IgA desaparece rápidamente y la inmunidad empieza a declinar aproximadamente 18 meses después de la infección. No es probable que la inmunidad celular juegue un papel importante en el control de las infecciones por rinovirus.

CUADRO 57-6. Resúmenes clínicos

Poliomielitis: una niña de 12 años procedente de Kenia presentó cefalea, fiebre, náuseas, y rigidez de cuello. La sintomatología mejoró y posteriormente reapareció algunos días después, junto a debilidad y parálisis de ambas piernas. No había recibido ninguna vacuna frente a la poliomielitis.

Virus Coxsackie A:

Herpangina: lesiones vesiculares en la lengua y técnicaho de la cavidad bucal en un niño de 7 años que presenta fiebre, irritación de gargante, y dolor al tragar

Virus Coxsackie B (B de *body* [«cuerpo» en lengua inglesa]:

Pieurodinia: un niño de 13 años presenta fiebre y dolor torácico intenso acompañado de cefalea, fatiga y mialgias de 4 días de duración

Echovirus:

Meningitis aséptica: un lactante de 7 meses con fiebre y un exantema parece apático y presenta rigidez de cuello. Una muestra de líquido cefalorraquídeo contiene linfocitos con concentraciones normales de glucosa y ausencia de bacterias. Registra una recuperación completa en el plazo de una semana

Resfriado común (rinovirus):

Un joven de 25 años presenta rinorrea, tos leve y malestar acompañados de febrícula. Un compañero de trabajo ha tenido una sintomatología similar durante los últimos días

EPIDEMIOLOGÍA

Los rinovirus están implicados en, al menos, la mitad de las infecciones de las vías respiratorias superiores (cuadro 5 7-5). Otros microorganismos que provocan síntomas de resfriado común son los enterovirus, los coronavirus, los adenovirus y los virus paragripales. Los rinovirus se pueden transmitir mediante dos mecanismos, con las gotas aerosolizadas o a través de fómites (p. ej., con las manos o sobre objetos contaminados inanimados). Las manos parecen ser el vector principal, y la forma predominante de diseminación es el contacto directo de una persona con otra. Estos virus no encapsulados son extraordinariamente estables y pueden sobrevivir sobre los objetos durante muchas horas.

Los rinovirus producen un cuadro clínico solamente en la mitad de los individuos infectados. Los individuos asintomáticos también son capaces de diseminar el virus, aunque lo produzcan en una menor cantidad.

Los «resfriados» por rinovirus afectan más a menudo a personas que viven en climas templados con mayor frecuencia al principio del otoño y final de la primavera. Estos períodos de incidencia máxima pueden ser el reflejo de ciertos patrones sociales (p. ej., vuelta al colegio y a la guardería) en mayor medida que a modificaciones sufridas por las cepas víricas.

Las tasas de infección alcanzan su valor máximo en lactantes y niños. Los niños menores de dos años «comparten» sus resfriados con la familia. Aproximadamente en el 50% de los miembros de la familia se producen infecciones secundarias, especialmente en los demás niños.

En una comunidad concreta se pueden detectar numerosos serotipos distintos de rinovirus durante una «temporada de resfriados» específica, pero las cepas predominantes acostumbran a ser serotipos de nueva clasificación. Esta pauta indica la existencia de un flujo antigénico gradual (mutación) similar al que se observa en el virus de la gripe.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 57-6)

Los síntomas del resfriado común provocado por los rinovirus no se pueden distinguir de los provocados por otros virus patógenos respiratorios (p. ej., enterovirus, paramixovirus, coronavirus). La infección de las vías respiratorias superiores suele debutar con estornudos que enseguida se suceden de rinorrea (catarro nasal). La rinorrea aumenta y se acompaña de síntomas de obstrucción nasal. También aparece un dolor moderado de faringe, junto a cefalea y malestar. La enfermedad alcanza su punto álgido a los 3 a 4 días, aunque la tos y los síntomas nasales pueden persistir durante 7 a 10 días o más. A veces, la infección por rinovirus se acompaña de fiebre y rigidez.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Normalmente, el síndrome clínico del resfriado común es tan característico que no precisa de un diagnóstico de laboratorio. Se puede obtener el virus en muestras de lavados nasales. Los rinovirus se cultivan en fibroblastos diploides humanos (p. ej., WÍ-38) a 33 °C. El virus se identifica por su efecto citopatológico típico y la demostración de su labilidad en medio ácido. Rara vez se necesita determinar su serotipo, aunque se puede realizar por medio de grupos de sueros neutralizantes específicos. No es práctico efectuar análisis serológicos para comprobar una infección por rinovirus.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Existen muchos medicamentos sin receta para el resfriado común. El uso de vasoconstrictores nasales puede proporcionar un cierto alivio, aunque su aplicación puede seguirse de una congestión por efecto rebote y un empeoramiento de los síntomas. Los estudios rigurosos acerca del tratamiento con vitamina C no han demostrado que sea eficaz.

Pleconaril inhibe la multiplicación del rinovirus, pero no se ha comprobado que tenga utilidad terapéutica para controlar las infecciones por rinovirus. Los fármacos antivíricos experimentales similares a pleconaril (como arildone, rhodanine, disoxaril) y sus análogos contienen un grupo 3-metilisoxazol, que se inserta en la base de los cañones a los que se unen los receptores, e inhibe la pérdida de cápsula del virus. Enviroxima inhibe la polimerasa vírica de ARN dependiente de ARN. Un polipéptido análogo del receptor basado en la estructura de la proteína ICAM-1 puede tener un cierto potencial como fármaco antivírico. La administración intranasal de interferón puede inhibir la infección durante un período corto o tras un contacto conocido, pero su uso a largo plazo

(p. ej., durante la «temporada de los resfriados») puede provocar síntomas tan malos como los de la infección por rinovirus.

El rinovirus no es un buen candidato para un programa de vacunación. Los abundantes antígenos, la aparente variación antigénica de los antígenos rinovíricos, la necesidad de la producción de IgA secretora y la transitoriedad de la respuesta de anticuerpos constituyen los principales problemas para el desarrollo de vacunas. Además, el cociente de riesgo-beneflcio sería muy bajo debido a que los rinovirus no provocan una enfermedad significativa.

La mejor forma de prevenir el contagio de los virus es lavarse las manos y desinfectar los objetos contaminados. Se ha intentado impregnar pañuelos faciales con productos antivíricos.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

A la consulta del médico llevan a una niña de 6 años a las 4:30 p.m. porque tiene dolor en faringe, ha estado inusualmente cansada y durmiendo demasiado durante la siesta. Su temperatura era de 39 °C. Presentaba garganta irritada, hipertrofia amigdalina y un leve exantema en la espalda. A las 10:30p.m. la madre de la paciente indicó que la niña había vomitado tres veces, seguía durmiendo excesivamente y se quejó de dolor de cabeza al despertar. Et médico examinó a la niña a las 11:30 p.m. y observó que estaba letárgica y solamente se levantaba cuando se le giraba la cabeza, quejándose de que le dolía la espalda. Su LCR no contenía hematíes, pero había 28 leucocitos/mm^3, la mitad neutrófilos polimorfonucleares y la mitad imfocitos. La glucosa y los valores de proteínas del LCR eran normales y la tinción de Gram de un frotis de LCR no reveló bacterias.

1. ¿Cuáles eran los síntomas y signos clave de este caso?
2. ¿Cuál era el diagnóstico diferencial?
3. ¿Qué signos y síntomas sugerían una infección por enterovirus?
4. ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico?
5. ¿Cuáles eran los orígenes más probables y los medios de contagio?
6. ¿Cuáles eran los tejidos diana y los mecanismos de patogenia?

Bibliografía

Ansardi D et al: Poliovirus assembly and encapsidation of genomic RNA, *Adv Virus Res* 46:2-70, 1996.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004,Mosby.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fíelds virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Levandowski RA: Rhinoviruses. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

McKinlay MA et al: Treatment of the picornavirus common cold by inhibitors of viral uncoating and attachment, *Ann Rev Microbiol* 46:635-654,1992.

Moore M, Morens DM: Enteroviruses including polioviruses. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Plotkin SA, Vidor E: Poliovirus vaccine—Inactive. In Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines,* ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Racaniello VR: Picornaviruses, *Curr Top Microbiol Immunol* 161:1-192,1990.

Ren R, Racaniello VR: Human poliovirus receptor gene expression and poliovirus tissue tropism in transgenic mice, J *Virol* 66:296-304,1992.

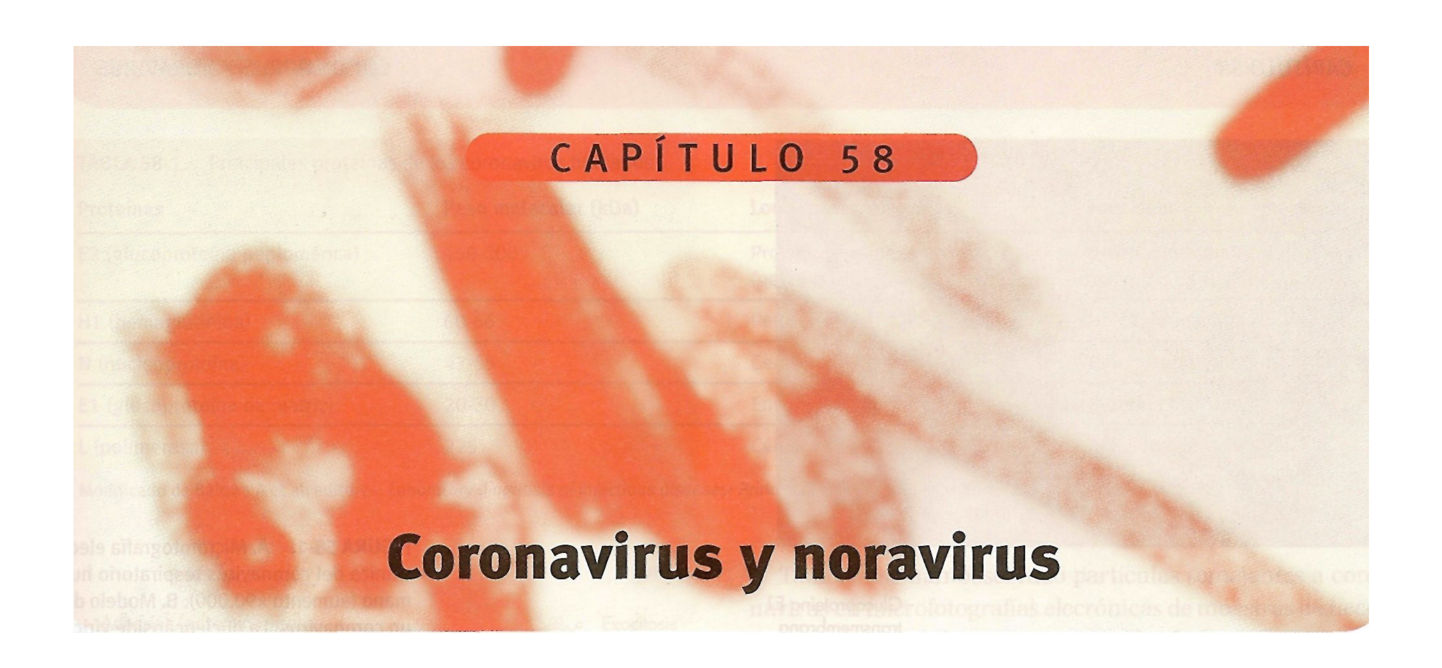
Robbins FC: The history of Polio vaccine development. In Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines,* ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human dísease,* San Diego. 2002, Academic Press.

Sutter RW et al: Poliovirus vaccine—Live. In Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines,* ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Tracy S, Chapman NM, Mahy BWJ: Coxsackie B viruses, *Curr Topics Microbiol Immunol,* Vol 223, Berlín, 1997, Springer-Verlag.

Wilfert CM et al: Enteroviruses and meningitis, *Pediatr Infect Dis* 2:333-341,1983.



Coronavirus

Los coronavirus reciben su nombre del aspecto que presentan sus viriones, semejante a una corona solar (proyecciones de superficie), cuando se observan al microscopio electrónico (figura 58-1). Los coronavirus son la segunda causa más frecuente del **resfriado común** (por detrás de los rinovirus). En el año 2002, un brote de **síndrome respiratorio agudo grave (SARS)** en la provincia de Guangdong, en el sur de China, se extendió a Hong Kong y al resto del mundo. Se ha demostrado que fue producido por un coronavirus **(CoV-SARS).** Los datos de microscopía electrónica también han ligado a los coronavirus a la gastroenteritis en niños y adultos.

ESTRUCTURA Y REPLICACION

Los coronavirus son **viriones con envoltura** y poseen el genoma más largo de **ARN de cadena positiva (+).** Los viriones miden entre 80 y 160 nm de diámetro (cuadro 5 8-1). Las glucoproteínas de la superficie de la envoltura tienen el aspecto de proyecciones en forma de bastón (de una longitud de 20 nm y una anchura comprendida entre 5 y 11 nm) que aparecen como un halo alrededor del virus. A diferencia de la mayoría de los virus con cubierta, la «corona» formada por las glucoproteínas le permite soportar las condiciones del tubo digestivo y diseminarse por vía feco-oral.

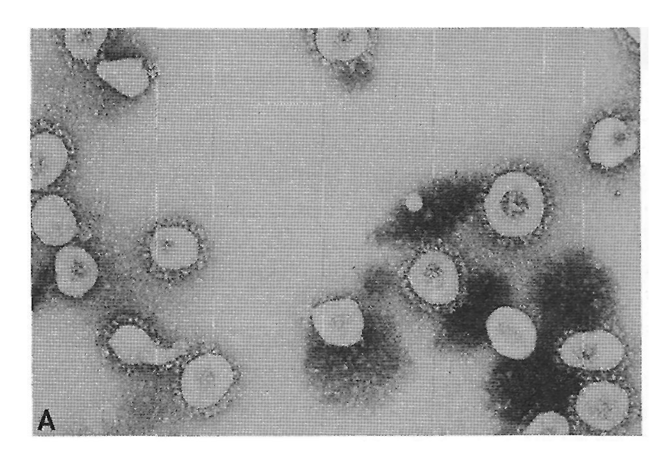
El gran genoma de ARN de cadena positiva (27.000 a 30.000 bases) se asocia a la proteína N para formar una nucleocápside helicoidal. La síntesis proteica se produce en dos fases semejantes a las de los togavirus. El genoma se traduce para producir una poliproteína que se hidroliza y origina una polimerasa de ARN dependiente de ARN (L [225.000 Da]). La polimerasa genera un molde de ARN de cadena negativa. A continuación, la proteína L utiliza este molde para replicar nuevos genomas y producir entre cinco y siete **moléculas individuales de ARN mensajero (ARNm)** que codifican cada una de las proteínas virales. La fabricación de estas moléculas individuales también podría favorecer sucesos de recombinación entre los genomas virales y, en consecuencia, la diversidad genética.

Los viriones contienen las glucoproteínas El (20.000 a 30.000 Da) y E2 (160.000 a 200.000 Da), así como una nucleoproteína vírica (N [47.000 a 55.000 Da]); asimismo, algunas cepas contienen una hemaglutina-neuraminidasa (E3 [120.000 a 140.000 Da]) (tabla 58-1). La glucoproteína E2 es clave para la adhesión vírica y la fusión de membrana, y constituye el objetivo de los anticuerpos neutralizantes. La glucoproteína El es una proteína transmembrana. La figura 58-2 muestra un diagrama de la replicación de los coronavirus.

PATOGENIA Y ENFERMEDADES CLÍNICAS

Se ha comprobado que los coronavirus inoculados en las vías respiratorias de personas voluntarias infectan las células epiteliales. La infección permanece localizada en las vías respiratorias superiores debido a que la *temperatura óptima para la proliferación vírica es de 33° a 35 "C* (cuadro 5 8-2). Lo más probable es que el virus se transmita en gotas aerosolizadas y en gotas de mayor tamaño (p. ej., las producidas durante un estornudo). La mayoría de los coronavirus humanos provocan una infección de las vías respiratorias superiores semejante a los resfriados producidos por los rinovirus, si bien el período de incubación es más prolongado (media, 3 días). La infección puede reagudizar un trastorno pulmonar crónico preexistente, como el asma o la bronquitis, y en raras ocasiones puede originar una neumonía.

Las infecciones afectan principalmente a lactantes y niños. La enfermedad producida por coronavirus aparece esporádicamente o bien en brotes durante los meses de invierno y primavera. Por lo general, en cada brote predomina una cepa. Los resultados de estudios serológicos han mostrado que los coronavirus provocan aproximadamente entre un



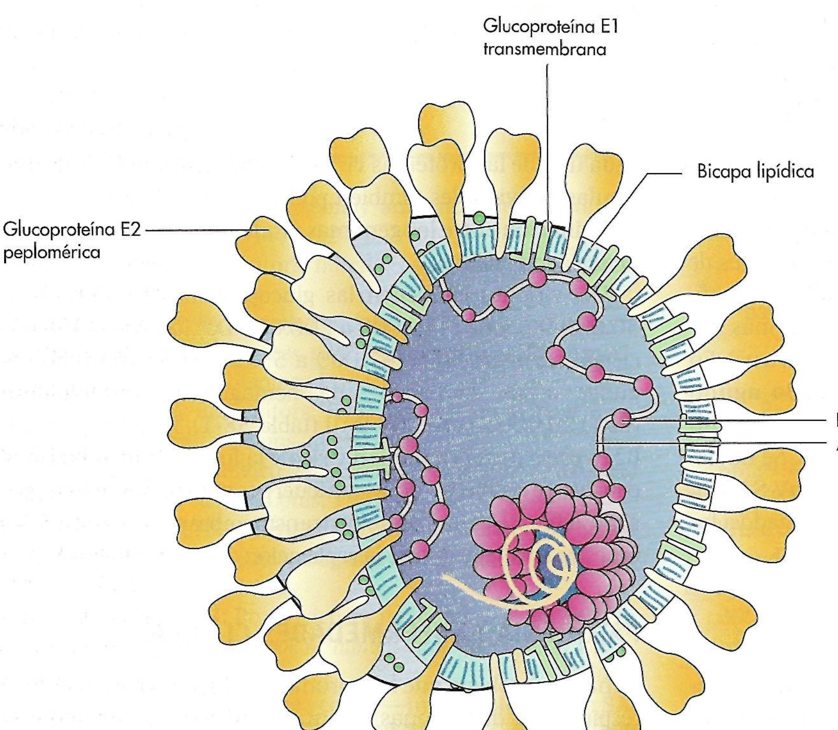


FIGURA 58-1. A Microfotografía electrónica del coronavirus respiratorio rumano (aumento x90.000). B. Modelo ce un coronavirus. La nucleocápside víric= es una larga hélice flexible formada pe el ARN genómico de cadena positiva numerosas moléculas de la nucleopr:-teína N fosforilada. La envoltura vírica se compone de una bicapa lipídica der - vada de la membrana intracelular de i; célula anfitriona y dos glucoproteínas virales (El y E2). (A. Por cortesía de Io; *Centers for Disease Control and Prever • tion,* Atlanta; B. Modificado de Fieles BF, Knipe DM, editors: *Virology,* Nev. York, 1985, Raven.)

CUADRO 58-1. Características propias de los coronavirus

- El virión tiene un tamaño medio con un aspecto semejante a una corona solar
- El genoma de ARN monocatenario de sentido positivo está incluido en una envoltura que contiene la proteína de adhesión vírica E2, la proteína de matriz El y la proteína de nucleocápside N
- La traducción del genoma se ejecuta en dos fases: 1) la fase inicial produce una polimerasa de ARN (L), y 2) la fase tardía produce proteínas estructurales y no estructurales a partir de un molde de ARN de sentido negativo
- El virus se ensambla en el retículo endoplásmico rugoso.
- El aislamiento y la detección del virus a partir de los cultivos celulares habituales son difíciles

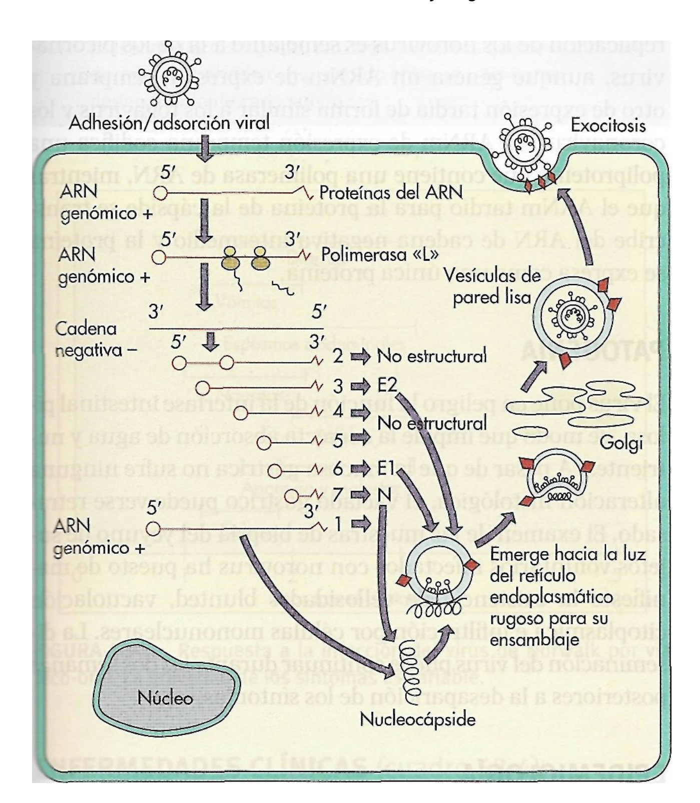
CUADRO 58-2. Mecanismos patogénicos de los coronavirus humanos

- El virus infecta las células epiteliales de las vías respiratorias
- El virus se replica mejor a temperaturas comprendidas entre 33 y 35 °C; por tanto, prefiere las vías respiratorias superiores
- Se producen reinfecciones en presencia de anticuerpos séricos
- La «corona» glicoproteica favorece la supervivencia de estos virus con envoltura en el tubo digestivo
- Las respuestas inflamatorias reagudizan el síndrome respiratorio agudo severo

TABLA 58-1. Principales proteínas de los coronavirus humanos

Proteínas	Peso molecular (kDa)	Localización	Funciones
E2 (glucoproteína peplomérica)	160-200	Proyecciones de la envoltura (peplómero)	Unión a las células anfitrionas; actividad de fusión
HI (hemaglutinina)	60-66	Peplómero	Hemaglutinación
N (nucleoproteína)	47-55	Centro vírico	Ribonucleoproteína
El (glucoproteína de matriz)	20-30	Envoltura	Proteína transmembrana
L (polimerasa)	225	Célula infectada	Actividad de polimerasa

Modificado de Balows A et al, editores: *Laboratory diagnosis ofinfectious diseases: Principies and practice,* New York, 1988, Springer-Verlag.



ᶠIGURA **58-2.** Replicación de coronavirus humanos, ta glucoproteína E2 interacciona con receptores de las células epiteliales, el virus se fusiona : entra en la célula por endocitosis y el genoma se libera en el citoplas-ma. La síntesis proteica se divide en una fase inicial y otra tardía seme- =ntes a las de los togavirus. El genoma se une a los ribosomas y se tra-duce una polimerasa de ARN dependiente de ARN. Esta enzima genera un -íolde de ARN de sentido negativo y longitud completa que produce -^evos genomas virales y 6 ARNm diferentes para las restantes protei--as virales. El genoma se asocia a las membranas del retículo endoplás--¡co rugoso modificadas por las proteínas virales y emerge hacia la luz de esta estructura. Las vesículas que contienen virus migran hacia la mem-; -ana celular y son liberadas por exocitosis (Tomado de Balows A et al, nitores: *Laboratory diagnosis of ¡nfectious diseases: Principies and mactíce,* New York, 1988, Springer-Verlag.)

10% y 15% de las infecciones de las vías respiratorias superiores y las neumonías en el ser humano. La detección de an- :: ruerpos frente a coronavirus es habitual en la edad adulta, annque se suelen producir reinfecciones a pesar de su presenta en suero.

También se han observado partículas semejantes a coronavirus en microfotografías electrónicas de muestras de heces procedentes de adultos y niños aquejados de diarrea y gastroenteritis, así como de lactantes con enterocolitis necrosante.

El SARS es una forma de neumonía atípica caracterizada por fiebre elevada (>38 °C), escalofríos, rigidez, cefaleas, mareos, malestar general, mialgias, tos o dificultades respiratorias, y antecedentes de exposición a una persona o lugar asociado a este síndrome a lo largo de los 10 días anteriores. Hasta un 20% de los pacientes presenta también diarrea. La mortalidad se acerca al 10% de los sujetos con indicios de SARS. Aunque es muy probable que el virus CoV-SARS se transmita en gotículas respiratorias, también se encuentra en el sudor, la orina y las heces.

Como se ha mencionado previamente, el brote de SARS se inició en la provincia de Guangdong del sudeste de China en noviembre de 2002, se extendió a Hong Kong a través de un médico que había colaborado en la epidemia inicial, y posteriormente se extendió a Vietnam, Toronto (Canadá) y otras ciudades a través de viajeros. La morfología vírica en el microscopio electrónico y los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-RT) demostró la pertenencia del virus a los coronavirus. Aparentemente, el virus pasó al ser humano desde un animal (paguma, perro mapache y tejón chino) criado como alimento. Una alerta global de la Organización Mundial de la Salud motivó la introducción de medidas de contención para limitar la diseminación del virus y controlar el brote en los 8000 sujetos infectados. Las restricciones a los desplazamientos y la preocupación pública se tradujeron en pérdidas de cientos de millones de dólares en viajes y otros negocios.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Habitualmente no se efectúan pruebas de laboratorio para diagnosticar las infecciones por coronavirus, con excepción del SARS. El método de elección para la detección de los coronavirus, incluyendo el CoV-SARS, es la detección del genoma vírico de ARN en muestras respiratorias y de heces mediante PCR-RT. El aislamiento de los coronavirus resulta complicado, y en el caso del CoV-SARS requiere la utilización de un ni-

vel 3 de seguridad biológica (BSL-3). El estudio de muestras procedentes de un paciente con sospecha de SARS debe realizarse con precauciones de nivel 2 de seguridad biológica, lo cual es posible en muchos laboratorios de virología. Los enzimoinmunoanálisis se utilizan para estudiar los sueros de las fases aguda y convaleciente. También se ha utilizado la microscopía electrónica para detectar partículas semejantes a los coronavirus en muestras de heces.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El control de la transmisión respiratoria del resfriado común causado por los coronavirus sería muy difícil, y probablemente no sea necesario debido a la moderación de la infección. La cuarentena de los sujetos infectados por el CoV-SARS y el cribado de fiebre en los viajeros procedentes de una región afectada por un brote de esta entidad resulta necesario para restringir la diseminación del virus. No se dispone de ninguna vacuna ni tratamiento.

Norovirus

Entre los norovirus se encuentran el virus de Norwalk, los calicivirus, los astrovirus y otros virus entéricos pequeños redondos. El virus de Norwalk se descubrió al observar al microscopio electrónico muestras de heces de adultos durante un brote de gastroenteritis aguda en Norwalk (Ohio, EE.UU.). Muchos otros virus pertenecientes a esta familia también reciben el nombre de las localidades en las que se identificaron (cuadro 58-3).

ESTRUCTURA Y REPL1CACIÓN

Los norovirus remedan y presentan aproximadamente el mismo tamaño que los picornavirus. Su genoma de **ARN de cadena positiva** (formado por unas 7500 bases) posee una proteína VPg y una secuencia de poliadenosina en el extremo 3' terminal similar a la de los picornavirus. El genoma se encierra en una **cápside desnuda** de 27 nm formada por proteínas de 60.000 Da. Los viriones de Norwalk presentan una morfología redondeada con un perfil irregular, mientras que otros caliciviriones presentan hendiduras caliciformes y forma de estrella de seis puntas. Los viriones de los astrovirus muestran una morfología de estrella de cinco o seis puntas en la superficie, pero carecen de hendiduras. Se pueden utilizar anticuerpos procedentes de personas seropositivas para diferenciar estos virus.

Los calicivirus y los astrovirus se pueden cultivar en cultivos celulares, pero no los virus de Norwalk. La expresión de los genes que codifican proteínas estructurales de los distintos virus de Norwalk en células de cultivo de tejido origina partículas seudovirales, las cuales se han utilizado para demostrar que estos virus se unen al hidrato de carbono del antígeno de grupo sanguíneo A, B o 0 en la superficie celular. La replicación de los norovirus es semejante a la de los picornavirus, aunque genera un ARNm de expresión temprana y otro de expresión tardía de forma similar a los togavirus y los coronavirus. El ARNm de expresión temprana codifica una poliproteína que contiene una polimerasa de ARN, mientras que el ARNm tardío para la proteína de la cápside se transcribe del ARN de cadena negativa intermedio y la proteína se expresa como una única proteína.

CUADRO 58-3. Características de los norovirus

tos virus poseen una **cápside pequeña,** cuya morfología permite distinguirlos
Los virus son resistentes a determinadas condiciones ambientales: detergentes, desecación y ácido
Los virus se transmiten por vía **feco-oral** a través de agua y alimentos contaminados
Los virus provocan **brotes de gastroenteritis**
La enfermedad remite en un plazo de 48 horas sin consecuencias graves

PATOGENIA

El virus pone en peligro la función de la interfase intestinal pilosa, de modo que impide la correcta absorción de agua y nutrientes. A pesar de que la mucosa gástrica no sufre ninguna alteración histológica, el vaciado gástrico puede verse retrasado. El examen de las muestras de biopsia del yeyuno de sujetos voluntarios infectados con norovirus ha puesto de manifiesto la existencia de vellosidades blunted, vacuolación citoplásmica e infiltración por células mononucleares. La diseminación del virus puede continuar durante las dos semanas posteriores a la desaparición de los síntomas.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de Norwalk y otros virus relacionados suelen provocar brotes de gastroenteritis que son el resultado de un foco de contaminación común (p. ej., agua, marisco, ensalada y servicios de comida). Los virus se transmiten principalmente por vía feco-oral. En los países desarrollados, los brotes pueden aparecer en cualquier época del año y afectar a escuelas, centros turísticos, hospitales, residencias de ancianos, restaurantes y cruceros. Por lo general, se puede seguir la pista de los brotes con un origen común hasta identificar un manipulador de alimentos infectado y poco cuidadoso. Los *Centers for Disease Control and Prevention* estiman que aproximadamente un 50% (23 millones de casos anuales en EE.UU.) de los brotes de gastroenteritis puede atribuirse a los norovirus, lo cual pone de relieve la importancia de este patógeno. La inmunidad suele ser breve y es posible que no confiera protección alguna. Hasta un 70% de los niños estadounidenses presenta anticuerpos frente a los norovirus cuando alcanza los 7 años de edad.

Wm

CUADRO 58-4. Resúmenes clínicos

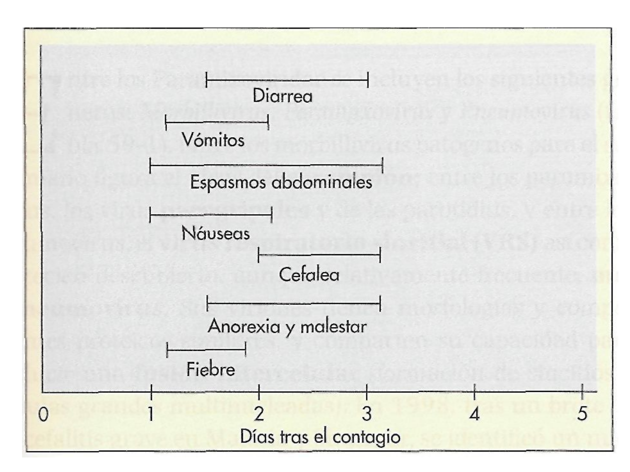
Coronavirus

Resfriado común: una persona de 25 años presenta una nariz que moquea, tos leve y malestar acompañado de febrícula. Un compañero de trabajo ha presentado unos síntomas semejantes últimamente

SARS: un hombre de negocios de 45 años regresó de un viaje de dos semanas de duración a China. Cinco días después de volver a EE.UU., presentó fiebre de 38,6 °C y tos. En la actualidad percibe que le cuesta más contener la respiración

Norovirus

Virus de Norwalk: el tercer día de un crucero (período de incubación de 24 a 60 horas), un grupo de 45 pasajeros presenta diarrea líquida, náuseas y vómitos que se mantienen durante un período comprendido entre 12 y 60 horas, dependiendo de cada sujeto



IGURA **58-3.** Respuesta a la infección del virus de Norwalk por vía =co-oral. ta gravedad de los síntomas es variable.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 58-4)

El virus de Norwalk y otros virus similares provocan síntomas semejantes a los que causan los rotavirus. La infección rroduce **diarrea** de inicio agudo **con náuseas** y **vómitos,** y los espasmos abdominales y las náuseas son especialmente frecuentes en la población pediátrica (figura 58-3). Las heces ::o presentan sangre. Hasta un tercio de los pacientes puede rresentar fiebre. El período de incubación es de 24 a 48 horas, y la enfermedad suele remitir en un plazo de 12 a 60 horas sin complicaciones.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

La aplicación de la PCR-RT a la detección del genoma noro•íral en muestras de heces o emesis ha potenciado la velocidad y la detección del virus en los brotes. Se puede recurrir a La microscopía inmunoelectrónica para concentrar e identificar los virus en las heces. La adición de un anticuerpo frente al posible virus patógeno comporta su agregación, lo que facilita su identificación. Se han desarrollado pruebas de radioinmunoanálisis (RÍA) y ELISA con el fin de detectar el virus y el antígeno vírico. El diagnóstico se puede confirmar por medio de pruebas serológicas. Los anticuerpos frente al virus de Norwalk se pueden detectar mediante las técnicas de RÍA o ELISA. La detección de anticuerpos frente a otros virus del tipo de los calicivirus entraña mayores dificultades.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No existe ningún tratamiento específico contra la infección por calicivirus ni otros virus pequeños redondos de la gastroenteritis. El subsalicilato de bismuto puede reducir la gravedad de los síntomas gastrointestinales. Los brotes se pueden minimizar mediante la manipulación cuidadosa de los alimentos y el mantenimiento de la pureza del agua corriente. El virus de Norwalk resiste temperaturas de 60 °C y un pH de 3, y es capaz de soportar la acción de detergentes e, incluso, las concentraciones de cloro del agua potable, de modo que es más resistente que los poliovirus o los rotavirus.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Varios adultos refirieron una diarrea intensa, náuseas, vómitos y febrícula dos días después de visitar Le Café Grease. Los síntomas eran demasiado graves para atribuirlos a una intoxicación alimentaria o a una gastroenteritis rutinaria, aunque tan sólo duraron 24 horas.

1. ¿Qué características diferencian esta enfermedad de una infección por rotavirus?
2. ¿Cuál ha sido la vía más probable de transmisión?
3. ¿Qué características físicas del virus han posibilitado su transmisión por dicha vía?
4. ¿Qué medidas de salud pública se deberían tomar para evitar estos brotes?

Bibliografía

Balows A, Hausler WJ Jr, Lennette EH: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: Principies and practice,* New York, 1988, Springer-Verlag.

Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991,Mosby.

Bishop RF: Other small virus-like particles in humans. In Tyrrell DAJ, Kaptkian AZ, editors: *Virus infections of the gastrointestinal tract,* New York, 1982, Marcel Dekker.

Blacklow NR, Greenberg HB: Viral gastroenteritis, N *Engl] Med* 325:252-264,1991.

Christensen ML: Human viral gastroenteritis, *Clin Microbio! Rev* 2:51-89,1989.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004,Mosby.

Flint SJ et al: *Principies of vírology: Molecular biology, pathogenesís and control of animal virases,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fíelas virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wükins.

Meulen V, Siddell S, Wege H. editors: *Biochemistry and biology of coronaviruses,* New York, 1981, Plenum.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

Tan M et al: Mutations within the P2 domain of norovirus capsid affect binding to human histo-blood group anti-gens: Evidence for a binding pocket, J Virol *77:* 12562-12571.

Xi JN et al: Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science* 250:1580-1583, 1990.

Páginas web

Kamps BS, Hoffmann C: *SARS reference,* 2003: www. sarsre-ference.com/sarsref/preface.htm

Investigación del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* sobre el SARS: www.niaid.nih.gov/factsheets/sars.htm



CAPÍTULO 59

Paramixovirus

Entre los Paramixoviridae se incluyen los siguientes géneros: *Morbíllivirus, Paramyxovirus* y *Pneumovirus* (tabla 59-1). Entre los morbíllivirus patógenos para el ser humano figura el virus del **sarampión;** entre los paramixovirus, los virus **paragripales** y de las parotiditis, y entre los neumovirus, el **virus respiratorio sincitial (VRS)** así como el recién descubierto, aunque relativamente frecuente, **metaneumovirus.** Sus viriones tienen morfologías y componentes proteicos similares, y comparten su capacidad para inducir una **fusión intercelular** (formación de sincitios y células grandes multinucleadas). En 1998, tras un brote de encefalitis grave en Malasia y Singapur, se identificó un nuevo grupo de paramixovirus de gran patogenicidad en el que se incluían dos virus causantes de zoonosis, el **virus Nipah** y el **virus Hendra.**

Estos patógenos producen algunas enfermedades importantes muy conocidas. El virus del sarampión provoca una infección generalizada potencialmente grave que se caracteriza por un exantema maculopapuloso **(rubéola).** Los virus paragripales causan infecciones de vías respiratorias superiores e inferior, principalmente en niños, como faringitis, laringotraqueoítis, bronquitis, bronquiolitis y neumonía. El virus de la parotiditis origina una infección sistémica cuya manifestación clínica más evidente es la parotiditis. El VRS ocasiona infecciones leves de las vías respiratorias superiores tanto en niños como en adultos, aunque en los recién nacidos puede provocar neumonías potencialmente mortales.

Los virus del sarampión y de la parotiditis solamente tienen un *serotipo,* por lo que una **vacuna atenuada** confiere una protección eficaz. En EE.UU. y otros países desarrollados, la aplicación con éxito de programas de vacunación basados en vacunas atenuadas frente al sarampión y la parotiditis las han convertido en enfermedades infrecuentes. En especial, estos programas han hecho posible la eliminación casi total de las secuelas graves del sarampión.

Estructura y replicación

Los paramixovirus se componen de una molécula **monocatenaria de sentido negativo** de **ácido ribonucleico (ARN)** (5 a 8 x 10^6 Da) contenida en una nucleocápside helicoidal rodeada de una **envoltura** pleomórfica de aproximadamente 156 a 300 nm (figura 59-1). En muchos aspectos son similares a los ortomixovirus, aunque su tamaño es mayor y carecen del genoma segmentado de los virus de la gripe (cuadro 59-1). A pesar de que existe una significativa homología entre los genomas de los paramixovirus, el orden de las regiones codificadoras de proteínas difiere en los distintos géneros. La tabla 59-2 ofrece una lista de los productos genéticos del virus del sarampión.

La nucleocápside está formada por ARN monocatenario de sentido negativo asociado a la núcleoproteína (NP), fosfoproteína polimerasa (P) y una proteína de gran tamaño (L). La proteína L es la polimerasa de ARN, la proteína P facilita la síntesis del ARN, y la proteína NP colabora en el mantenimiento de la estructura del genoma. La nucleocápside se une a la proteína de la matriz (M) que tapiza el interior de la envoltura del virión. La envoltura contiene dos glucoproteínas, una proteína de fusión (F) que facilita la fusión de las membranas vírica y de la célula anfitriona, y una proteína de unión vírica (hemaglutinina-neuranimidasa **[HN],** hemaglutinina **[H],** o proteína G) (véase cuadro 59-1). Para expresar la actividad de fusión de membrana, la proteína F se debe activar por un mecanismo de escisión proteolítica que genera los glucopéptidos Fl y F2, que se mantienen unidos entre sí a través de un puente disulfuro.

La replicación de los paramixovirus se inicia con la unión de la proteína HN, H o G de la envoltura del virión al ácido siálico de los glucolípidos de la superficie celular. El virus del sarampión se une a una proteína, CD46 (proteína cofactor de membrana, MCP). Este receptor está presente en la mayoría de tipos celulares y protege a las células de la acción del

TABLA 59-1. Param xoviridae

Género	Patógeno humano
Morbillivirus	Virus del sarampión
Paramyxovirus	Virus paragripal 1 a 4 Virus de la parotiditis
Pneumovirus	virus respiratorio sincitial

CUADRO 59-1. Características propias de Paramixoviridae

- Virión grande constituido por un genoma de ARN negativo en una nucleocápside helicoidal rodeada por una envoltura que contiene una proteína de unión vírica (hemagtutinina-neuraminidasa [HN], paramixovirus y virus de la parotiditis; hemagtutinina [H], virus del sarampión, y glucoproteína [G¡, virus respiratorio sincitial [VRSTj y una glucoproteína de fusión (F)
- Los tres géneros se pueden distinguir por las actividades de la proteína de unión vírica: la HN del paramixovirus y virus de la parotiditis tiene actividad hemaglutinina y neuraminidasa, y la H del virus del sarampión tiene actividad de hemaglutinina, pero la G del VRS carece de esta actividad
- El virus se multiplica en el citoplasma
- Los viriones entran en la célula por fusión con ella y salen emergiendo a través de la membrana citoplásmica
- Los virus inducen una fusión entre células, generando células gigantes multinucleadas
- Paramixoviridae se transmiten por las gotas respiratorias, iniciando su infección en el tracto respiratorio
- La inmunidad mediada por células es la responsable de la mayoría de los síntomas, pero es esencial para controtar la infección

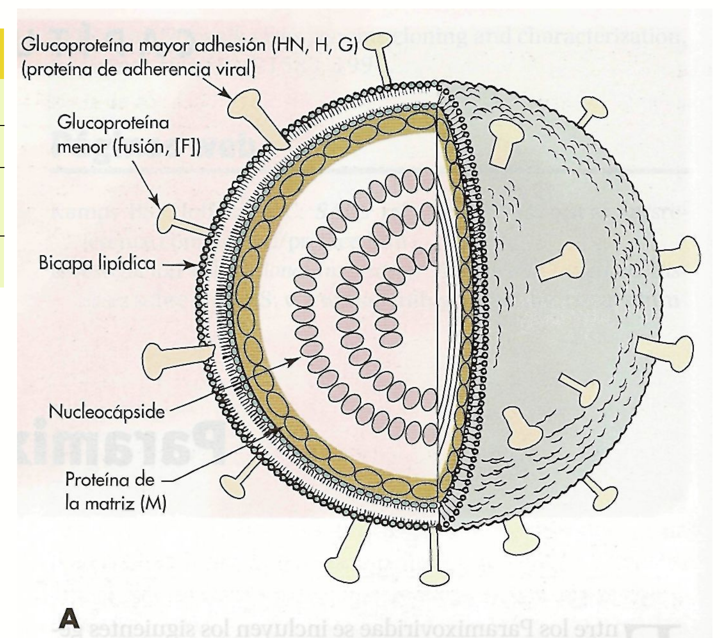




FIGURA 59-1. **A.** Modelo de paramixovirus. La nucleocápside helicoidal (formada por un ARN monocatenario de sentido negativo, y la proteína P, nucleoproteína[NP] y proteína mayor [L]) se une a la proteína de la matriz (M) en la superficie de la membrana de la envoltura. La nucleocápside contiene actividad de transcriptasa de ARN. La envoltura está formada por la glucoproteína de unión vírica (hemaglutinina-neuraminidasa [HN], hemaglutinina [H] o proteína G [GD y la proteína de fusión (F). B. Microfotografía electrónica de un paramixovirus desorganizado en el que se observa la nucleocápside helicoidal. (A, modificado de Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA: *Review of medical microbiology,* ed 17, Norwalk, Conn, 1987, Appleton & Lange; B, por cortesía de *Centers for Disease Control and Prevention,* Atlanta.)

complemento al regular la activación de este último; por otra parte, funciona como receptor del virus del herpes humano 6 y de algunas cepas de adenovirus. La proteína F estimula la fusión de la envoltura a la membrana plasmática. Los paramixovirus también son capaces de inducir una fusión intercelular que da lugar a células gigantes multinucleadas (sincitios).

La replicación del genoma se produce de forma similar a la de otros virus ARN de cadena negativa (p. ej., rabdovirus). La polimerasa de ARN se introduce en la célula como un componente de la nucleocápside. La transcripción, la síntesis proteica y la replicación del genoma tienen lugar en el citoplasma de la célula anfitriona. El genoma se transcribe en ARN mensajeros individuales (ARNm) y un molde completo positiva de ARN. Los nuevos genomas se unen a proteínas L, N y NP para formar nucleocápsides que se asocian a las proteínas M de las membranas plasmáticas modificadas con glucoproteína vírica. Las glucoproteínas se sintetizan y se procesan de manera semejante a las glucoproteínas celulares. Los viriones maduros atraviesan por gemación la membrana plasmática de la célula anfitriona y abandonan de la célula. En la figura 59-2 se ilustra la replicación de los paramixovirus por medio del ciclo infeccioso del VRS.

Virus del sarampión

El sarampión es uno de los cinco exantemas clásicos de la infancia, junto con la rubéola, roséola, eritema infeccioso y varicela. Históricamente el sarampión era una de las infecciones víricas más habituales y desagradables, con posibles secuelas. Con anterioridad al año 1960 el exantema, con fiebre elevada, tos, conjuntivitis y rinitis afectaba a más del 90%

TABLA 59-2. Proteínas codificadas por e virus del sarampión

Productos genéticos*	**Localización** en el **virión**	**Función**
Núcleoproteína (NP)	Proteína mayor interna	Protección del ARN vírico
Fosfoproteína polimerasa (P)	Asociación a núcleoproteína	Posible parte del complejo de transcripción
Matriz (M)	Dentro de la envoltura del virión	Ensamblaje de viriones
Factor de fusión (F)	Glucoproteína de la envoltura transmembranosa	Factor activo en la fusión de células, hemolisis y entrada del virus
Hemaglutinina-neuraminidasa (HN): hemaglutinina (H); glucoproteína (G)	Glucoproteína de la envoltura transmembranosa	Proteínas de adhesión vírica
Proteína mayor (L)	Asociación a núcleoproteína	Polimerasa

Modificado de Fields BN, editor: *Virology,* New York, 1985, Raven.
*En orden de transcripción.

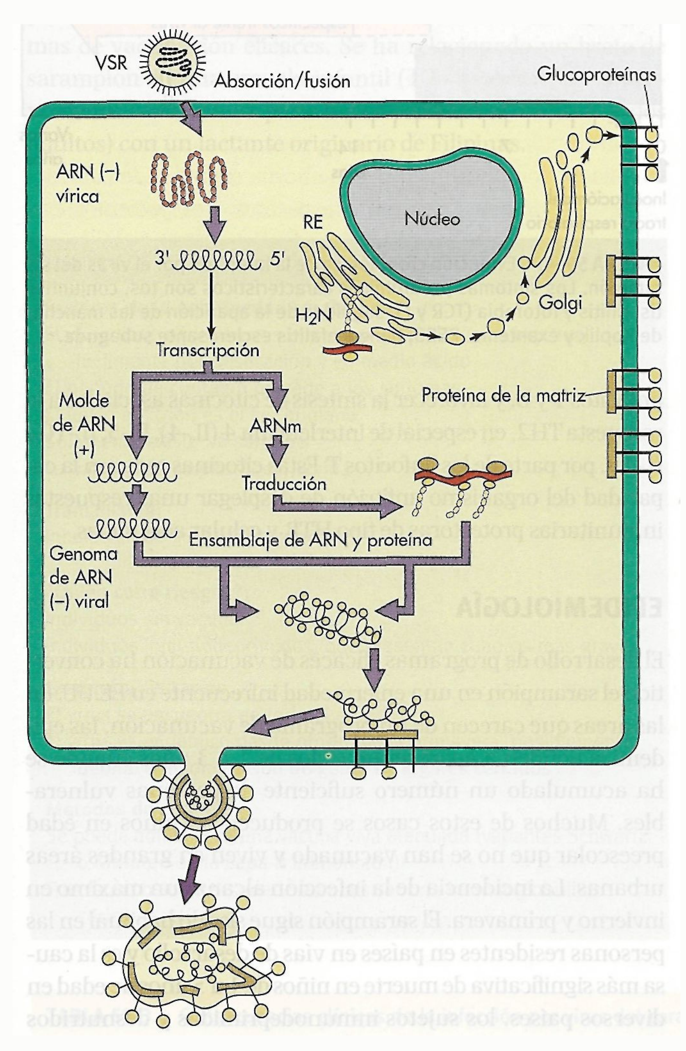


FIGURA 59-2. Replicación de los paramixovirus. El virus se une a glucolípidos o proteínas, y se fusiona a la superficie celular. El genoma transcribe ARNm individuales para cada proteína y un molde completo. La replicación tiene lugar en el citoplasma. La nucleocápside se une a la matriz y a la membrana plasmática modificada con glucoproteínas, y abandona la célula por gemación a través de la membrana celular. (-), sentido negativo; (+), sentido positivo; RE, retículo endoplásmico; VRS, virus respiratorio sincitiat. (Modificado de Balows A, Hausler WJ Jr, Lennette-EH: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: Principies and practice,* New York, 1988, Springer-Verlag.)

de la población de edad inferior a 20 años. Desde que se introdujo la vacuna atenuada en 1993, en EE.UU. se han descrito menos de 1000 casos. En el ámbito mundial, en las poblaciones sin vacunar el sarampión sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad (30 a 40 millones de casos al año) y mortalidad (1 a 2 millones al año).

PATOGENIA E INMUNIDAD

El virus sarampión es conocido por su facilidad para provocar la fusión celular, lo que da lugar a células gigantes (cuadro 59-2). Como resultado de ello, el virus puede pasar directamente de una célula a otra y eludir el control de la respuesta humoral. Las inclusiones aparecen sobre todo en el citoplasma y están compuestas de partículas víricas incompletas. Normalmente la infección provoca la lisis celular, aunque en determinados tipos de células (p. ej., células del cerebro humanas) también pueden aparecer infecciones persistentes sin que tenga lugar ningún proceso de lisis.

El virus del sarampión es **sumamente contagioso** y se transmite de una persona a otra a través de **gotitas respiratorias** (figura 59-3). La replicación local del virus en las vías respiratorias precede a su diseminación por el sistema linfático y a la viremia. La amplia diseminación del virus provoca una infección de la conjuntiva, las vías respiratorias, el aparato urinario, pequeños vasos sanguíneos, el sistema linfático y el sistema nervioso central. Durante el período de incubación, el sarampión provoca un descenso en el número de eosinófilos y linfocitos, incluidos los linfocitos B y T, y una disminución de su capacidad de respuesta a la activación (por mitógenos). *El exantema típico* ***maculopapuloso*** *del sarampión es producido por la acción de los linfocitos T inmunes dirigidos frente a las células endoteliales infectadas por el virus del sarampión que revisten el interior de los pequeños vasos sanguíneos.* La mayoría de los pacientes se recupera del exantema y conserva una **inmunidad** frente a este virus **durante toda la vida.** La figura 59-4 muestra la evolución cronológica de la infección por el virus del sarampión.

El virus sarampión puede provocar encefalitis a través de tres mecanismos: 1) infección directa de las neuronas, 2) en-

CUADRO 59-2. Mecanismos patogénicos del virus del sarampión

El virus infecta las células epiteliales de las vfas respiratorias
El virus experimenta una diseminación sistémica por los linfocitos y por **viremia**
El virus se multiplica en las células de las conjuntivas, tracto respiratorio, aparato urinario, sistema linfático, vasos sanguíneos y sistema nervioso central
El exantema está provocado por la respuesta de los linfocitos T a las células epiteliales infectadas por el virus que revisten los capilares
La inmunidad mediada por células es esencial para controlar la infección; los anticuerpos no bastan debido a la capacidad del virus del sarampión para extenderse de una célula a otra
Pueden producirse secuelas en el sistema nervioso central debidas a la inmunopatogenia (encefalitis postinfección del sarampión) o desarrollo de mutantes defectuosos (panencefalitis esclerosante subaguda)

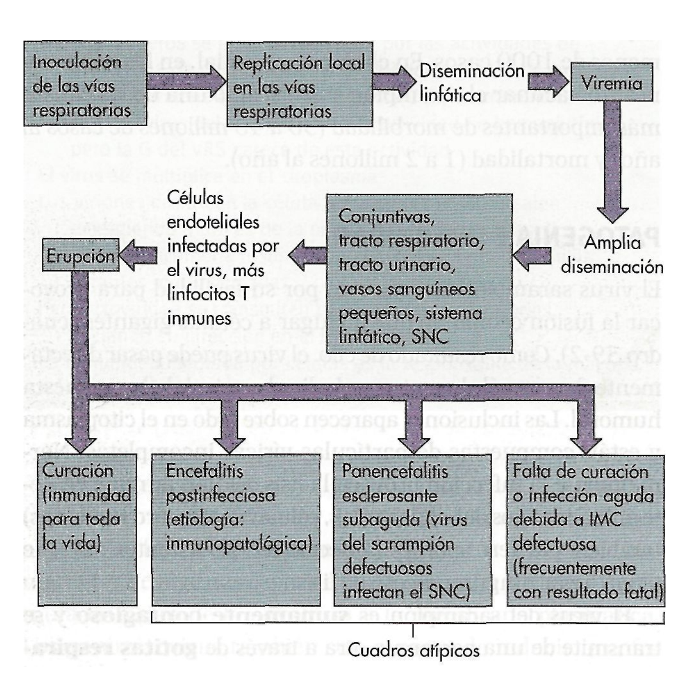


FIGURA 59-3. Mecanismos de diseminación del virus del sarampión en el interior del organismo y patogenia del sarampión. IMC, inmunidad celular; SNC, sistema nervioso central.

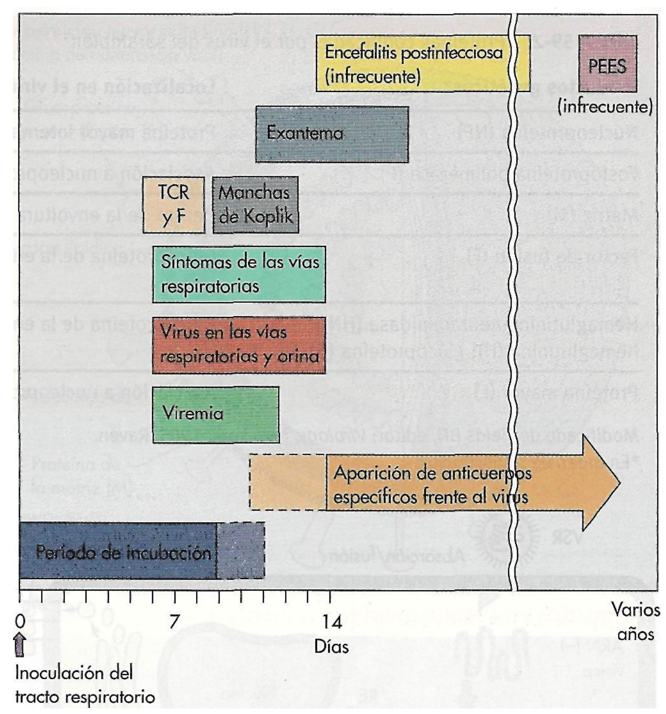


FIGURA 59-4. Evolución cronológica de la infección por el virus del sarampión. Los síntomas prodrómicos característicos son tos, conjuntivitis, rinitis y fotofobia (TCR y F), seguidos de la aparición de las manchas de Koplik y exantema. PEES, panencefalitis esclerosante subaguda.

cefalitis postinfecciosa, la cual podría contar con mediación inmunitaria, y 3) panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) provocada por una variante defectuosa del virus del sarampión que se origina durante la fase aguda del cuadro. El virus de la PEES actúa como un virus lento y origina efectos citopatológicos en las neuronas y sintomatología muchos años después de la enfermedad aguda.

La inmunidad celular es la responsable de la mayoría de los síntomas, aunque es esencial para el control de la infección por el virus del sarampión. Los niños con deficiencias en los Ünfocitos T infectados por este virus presentan un cuadro atípico de **neumonía de células gigantes sin exantema.** Durante la infección, y a lo largo de las semanas siguientes, el virus reduce la respuesta inmunitaria al infectar directamente monocitos, linfocitos T y B, y favorecer la síntesis de citocinas asociadas a la respuestaTH2, en especial de interleucina 4 (IL-4), IL-5, IL-10 e IL-13, por parte de los linfocitos T. Estas citocinas reducen la capacidad del organismo anfitrión de desplegar unas respuestas inmunitarias protectoras de tipo HTR y celular adecuadas.

EPIDEMIOLOGÍA

El desarrollo de programas eficaces de vacunación ha convertido el sarampión en una enfermedad infrecuente en EE.UU. En las áreas que carecen de un programa de vacunación, las epidemias tienden a aparecer en ciclos de 1 a 3 años cuando se ha acumulado un número suficiente de personas vulnerables. Muchos de estos casos se producen en niños en edad preescolar que no se han vacunado y viven en grandes áreas urbanas. La incidencia de la infección alcanza un máximo en invierno y primavera. El sarampión sigue siendo habitual en las personas residentes en países en vías de desarrollo y es la causa más significativa de muerte en niños de 1 a 5 años de edad en diversos países, los sujetos inmunodeprimidos y desnutridos aquejados de sarampión pueden ser incapaces de eliminar la infección, lo que provoca su muerte.

El sarampión, que se puede trasmitir por las secreciones respiratorias antes y después de la aparición de los síntomas característicos, es una de las infecciones más contagiosas conocidas (cuadro 59-3). En un hogar, aproximadamente el 85% de los sujetos vulnerables expuestos se infecta, y el 95% de estos desarrolla un cuadro clínico.

El virus del sarampión tan sólo posee un serotipo, únicamente infecta al ser humano, y la infección acostumbra a manifestarse con síntomas. Estas propiedades facilitaron el desarrollo de programas de vacunación eficaces. Una vez se introdujo la vacunación, en EE.UU. la incidencia anual de sarampión descendió espectacularmente, de 300 a 1,3 por 100.000 (estadísticas estadounidenses de 1981 a 1988). Este cambio representa una reducción del 99,5% de la incidencia de la infección con respecto al período prevacunal de 1955 a 1962.

El incumplimiento de los programas de vacunación y la población que aún no ha recibido la vacuna (<2 años de edad) conforman un conjunto de sujetos vulnerables a la infección por el virus del sarampión. El virus puede reaparecer en una comunidad o bien llegar a ella a través de inmigrantes procedentes de regiones del planeta que carecen de programas de vacunación eficaces. Se ha relacionado un brote de sarampión en una escuela infantil (10 niños de edad excesivamente corta como para haber recibido la vacuna y dos adultos) con un lactante originario de Filipinas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

El sarampión es una enfermedad febril grave (tabla 59-3). El período de incubación dura de 7 a 13 días y el pródromo empieza con **fiebre elevada y** TCR **y E (tos, rinitis, conjuntivitis y fotofobia).** La infectividad de la enfermedad es máxima a lo largo de este período.

Tras dos días de evolución de la enfermedad, aparecen las típicas lesiones de las membranas mucosas conocidas come **manchas de Koplik** (figura 59-5). Casi siempre se localizar en la mucosa bucal junto a los molares, aunque también pueden encontrarse en otras membranas mucosas, como las conjuntivas y la mucosa vaginal. Estas lesiones, que duran de 24 a 48 horas, suelen ser pequeñas (1 a 2 mm), y se describen como granos de sal rodeados de un halo rojizo. Su aparición en la cavidad bucal permite establecer el diagnóstico de certeza del sarampión.

A lo largo de las 12 a 24 horas siguientes a la aparición de las manchas de Koplik comienza a formarse el **exantema** del

CUADRO 59-3. Epidemiología del sarampión

Factores de la enfermedad/virales:
El virus tiene un virión con envoltura grande que se inactiva fácilmente por desecación y en medio ácido
El período de contagio precede a los síntomas
El único anfitrión es el ser humano
Solamente existe un serotipo
La inmunidad es para toda la vida

Transmisión:
Inhalación de gotas respiratorias

¿Quién corre riesgos?:
Individuos sin vacunar
Individuos inmunodeprimidos, que presentan cuadros más graves

Geografía /estación:
El virus se encuentra en todo el mundo
El virus es endémico desde otoño hasta primavera, posiblemente debido a aglomeración de gente en lugares cerrados

Métodos de control:
Se puede administrar una vacuna viva atenuada (variantes Schwartz o Moraten de la cepa B Edmonston)
Tras la exposición se puede administrar una inmunoglobulina sérica



FIGURA 59-5. Manchas de Koplik en la boca y exantema. Las manchas de Koplik acostumbran a preceder al exantema del sarampión, y se pueden observar durante los primeros 1 o 2 días tras la aparición del exantema. (Por cortesía de Dr. J.I. Pugh, St. Albans; de Emond RTD, Rowland HAK: *A color atlas of'mfectíous diseases,* ed 3, London, 1995, Mosby.)

TABLA 59-3. Consecuencias clínicas de la infección por virus del sarampión

Enfermedad	Síntomas
Sarampión	Exantema macuiopapuloso característico, tos, conjuntivitis, rinitis, fotofobia, manchas de Koplik *Complicaciones:* otitis media, laringotraqueobronquitis, bronconeumonía y encefalitis
Sarampión atípico	Exantema más intenso (más marcado en zonas distales); posibles vesículas, petequias, púrpura o urticaria
Panencefalitis esclerosante subaguda	Síntomas del sistema nervioso central (p. ej., cambios de la personalidad, comportamiento y memoria; contracciones mioclónicas; espasticidad; ceguera)

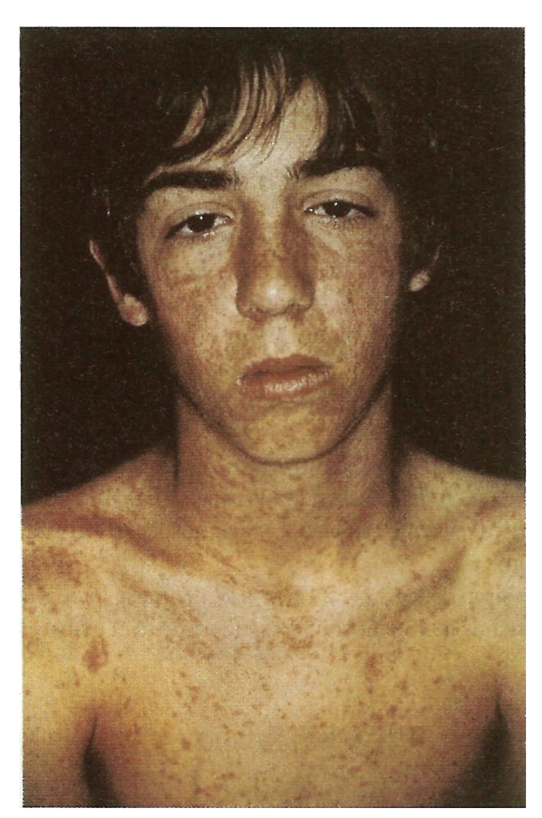


FIGURA 59-6. Exantema del sarampión. (Tomado de Habif TP: *Clinical dermatology: Colorguide to diagnosis and therapy,* St Louis, 1985, Mosby.)

sarampión inmediatamente debajo de las orejas, el cual se extiende por todo cuerpo. El **exantema es maculopapuloso** y suele ser muy extenso, y las lesiones confluyen de manera frecuente. El exantema, que tarda de uno a dos días en cubrir todo el cuerpo, desaparece por el mismo orden con que apareció en el organismo. La fiebre es más elevada y el paciente se siente más débil el día de aparición del exantema (figura 59-6).

La **neumonía,** que también puede ser una complicación grave, justifica el 60% de las muertes causadas por el sarampión. La mortalidad asociada a la neumonía, igual que la incidencia de las otras complicaciones relacionadas con el sarampión, es mayor en los sujetos desnutridos y en las edades extremas de la vida. En los pacientes con neumonía asociada al virus del sarampión es frecuente que aparezca una infección **bacteriana secundaria.**

Una de las complicaciones más temidas del sarampión es la **encefalitis,** que puede llegar a afectar hasta al 0,5% de los infectados y ser mortal en el 15% de los casos. La encefalitis rara vez aparece durante la fase aguda de la enfermedad, sino que acostumbra a manifestarse entre 7 y 10 días después de su inicio. Esta **encefalitis postinfecciosa** se debe a reacciones inmunopatológicas, se asocia a un proceso de desmielinización de las neuronas y afecta con una mayor frecuencia a niños mayores y adultos.

En sujetos vacunados con la vacuna inactivada antigua y que posteriormente contrajeron una infección por el virus epidémico se produjeron casos de **sarampión atípico.** Rara vez puede suceder en los individuos vacunados con la vacuna basada en el virus atenuado. La sensibilización previa con protección insuficiente estimula la respuesta inmunopatológica como consecuencia de la exposición al virus del sarampión epidémico. La enfermedad debuta de forma brusca y se caracteriza por unas manifestaciones más intensas del sarampión.

La **panencefalitis esclerosante subaguda** es una secuela neurológica muy tardía del sarampión de extraordinaria gravedad que afecta aproximadamente a 7 pacientes de cada millón. La incidencia de la PEES se ha reducido drásticamente como consecuencia de la aplicación de los programas de vacunación frente al sarampión.

Esta enfermedad aparece cuando un virus defectuoso del sarampión sobrevive en el cerebro y actúa como un virus lento. El virus se puede multiplicar y diseminarse directamente de una célula a otra, pero no se libera. La PEES es más prevalente en niños que se infectaron por primera vez con anterioridad a los 2 años de edad, y se manifiesta aproximadamente 7 años después del sarampión clínico. El paciente presenta cambios de la personalidad, comportamiento y memoria, seguidos de contracciones mioclónicas, ceguera y espasmos. Los pacientes con PEES suelen presentar niveles elevados de anticuerpos frente al virus del sarampión en sangre y líquido cefalorraquídeo.

Los niños inmunodeprimidos y desnutridos presentan el riesgo más elevado de padecer cuadros graves de sarampión. En los niños que carecen de inmunidad mediada por los linfocitos T aparece una **neumonía de células gigantes sin exantema.** En los niños desnutridos puede presentarse una infección bacteriana secundaria grave con neumonía cuya mortalidad llega a alcanzar hasta un 25%.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas del sarampión acostumbran a ser tan características que rara vez se necesitan pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico. El virus del sarampión es difícil de aislar y de cultivar, aunque puede hacerse en cultivos primarios de células humanas o de mono. Se recomienda intentarlo a partir de secreciones de las vías respiratorias, orina, sangre y tejido cerebral. Lo mejor es recoger muestras respiratorias y de sangre durante la fase prodrómica y hasta 1-2 días tras la aparición del exantema.

El antígeno del virus del sarampión se puede detectar mediante técnicas de inmunofluorescencia en las células faríngeas o en muestras de sedimento urinario; el genoma de este virus se puede detectar a través de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI) en cualquiera de las muestras enumeradas anteriormente. En células obtenidas de las vías respiratorias superiores y del sedimento urinario, teñidas con Giemsa, se pueden observar los efectos citopatológicos característicos, como la presencia de células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión citoplásmicos.

Cuando el exantema aún está presente se pueden detectar los anticuerpos, especialmente inmunoglobulina (Ig)M. La

CUADRO 59-4. Vacuna de sarampión-parotiditis-rubéola (SPR)

Composición: virus vivos atenuados
Sarampión: subcepas Schwartz o Moraten de la cepa Edmonston B
Parotiditis: cepa Jeryl Lynn
Rubéola: cepa RA/27-3
Programa de vacunación: a los 15-24 meses, y a los 4-6 años o antes de entraren la escuela (12 años de edad)
Eficacia: 95% de inmunidad para toda la vida con una única dosis

* Datos de la actualización de la inmunización de adultos, *MMWR Morb Mortal WklyRep* 40(RR-12), 1991.

infección por el virus del sarampión se puede confirmar por medio de la detección de la seroconversión o de un incremento al cuádruple del título de anticuerpos específicos frente al virus entre el suero obtenido durante la fase aguda y el de la fase de convalecencia.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La vacuna atenuada frente al virus del sarampión, que se utiliza desde 19 6 3, es la responsable de una reducción significativa de la incidencia del sarampión en EE.UU. Actualmente se utilizan las cepas Schwartz o Moraten de la vacuna inicial basada en la cepa Edmonston B. La vacuna atenuada se administra a todos los niños a los 2 años de edad en combinación con las vacunas frente a la parotiditis y la rubéola (vacuna **SPR),** y las vacunas frente a la varicela (cuadro 59-4). A pesar de que la inmunidad conferida es eficaz en más del 95% de los individuos vacunados, en la mayoría de los estados de EE.UU. se recomienda llevar a cabo una nueva vacunación en todos los niños antes de su ingreso en Enseñanza Secundaria o la Universidad. Tal como se ha descrito previamente, una vacuna basada en virus inactivado de sarampión que se introdujo en 19 63 no confería una protección adecuada, de modo que se interrumpió su administración debido a que sus receptores presentaban un riesgo mayor de padecer sarampión atípico grave en caso de contraer la infección. Aunque el sarampión constituye un virus que podría ser erradicado por medio de medidas apropiadas, ya que se trata de un virus restringido al ser humano que contiene un único serotipo, las dificultades que implica la distribución de la vacuna a regiones carentes de dispositivos de refrigeración adecuados (como sucede en África) y las redes de distribución han impedido su eliminación.

Los hospitales de las áreas que padecen epidemias de sarampión pueden verse obligados a vacunar o comprobar el estado inmunitario de sus empleados con el fin de reducir el riesgo de transmisión nosocomial. Los individuos inmunodeprimidos vulnerables expuestos al virus han de recibir una inmunoglobulina para reducir el riesgo y la gravedad de la enfermedad clínica. Este producto es más eficaz cuando se administra a lo largo de los 6 días siguientes a la exposición. No existe ningún tratamiento antivírico específico frente al sarampión.

CUADRO 59-5. Mecanismos patogénicos de los virus paragripales

Existen cuatro serotipos de virus
La infección está **limitada a las vías respiratorias;** lo más frecuente es una-afección de las vfas respiratorias superiores, pero puede producirse un cuadro significativo con infección de las vfas respiratorias inferiores
Los virus paragripales no causan viremia ni producen una enfermedad sistémica
Entre los cuadros se incluyen síntomas de **resfriado, bronquitis** (inflamación de los bronquios) y ***crup*** (laringotraqueobronquitis)
La infección provoca una inmunidad protectora de corta duración

Virus paragripales

Los virus paragripales, que se descubrieron a finales de los años cincuenta, son virus respiratorios que acostumbran a provocar **síntomas moderados similares a los del resfriado,** aunque también pueden provocar **afecciones graves de las vías respiratorias.** Dentro del género parainfluenza existen cuatro tipos serológicos patógenos para el ser humano. Los tipos 1, 2 y 3 sólo son comparables al VRS como causas importantes de infecciones graves de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños pequeños. Suelen provocar sobre todo **laringotraqueítis.** El tipo 4 solamente origina una infección moderada de las vías respiratorias superiores en niños y adultos.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Los virus paragripales infectan las células epiteliales de las vías respiratorias superiores (cuadro 59-5). El virus se multiplica con mayor rapidez que los virus del sarampión y la parotiditis, y puede dar lugar a la formación de células gigantes y lisis celular. A diferencia de los virus del sarampión y la parotiditis, los virus paragripales rara vez provocan viremia. Generalmente los virus permanecen en las vías respiratorias superiores y tan sólo causan síntomas de resfriado. Aproximadamente en el 25% de los casos el virus se disemina hacia las vías respiratorias inferiores, y la enfermedad puede evolucionar a una laringotraqueítis grave en un 2% a 3% de los pacientes.

La respuesta de inmunidad celular ocasiona lesiones celulares a la vez que confiere protección. Las respuestas de IgA son protectoras, pero de corta duración. Los virus paragripales manipulan la inmunidad celular con el propósito de limitar el desarrollo de memoria inmunitaria. Los múltiples serotipos y la corta duración de la inmunidad tras la infección natural hacen que las reinfecciones sean habituales, aunque provocan un cuadro más leve, lo que sugiere una inmunidad por lo menos parcial.

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus paragripales son ubicuos y su infección es habitual (cuadro 59-6). El virus se transmite por contacto de una persona

con otra, así como a través de las gotitas respiratorias. En lactantes y niños menores de 5 años suele producirse una infección primaria. Se producen reinfecciones a lo largo de toda la vida, lo que indica que la inmunidad es breve. Las infecciones por los virus paragripales de tipos 1 y 2, las causas principales de laringotraqueobronquitis, suelen aparecer en otoño, mientras que las infecciones por los virus paragripales de tipo 3 se producen durante todo el año. Todos estos virus se extienden rápidamente en los hospitales y pueden provocar brotes epidémicos en los servicios de neonatología y pediatría.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los virus paragripales 1, 2 y 3 pueden provocar síndromes de las vías respiratorias que comprenden desde una infección leve de las vías respiratorias superiores del tipo de un **catarro** (rinitis, faringitis, bronquitis leve, sibilancias y fiebre) a **bronquiolitis y neumonía.** Los niños de más edad y los adultos suelen experimentar infecciones más leves que las que se observan en los niños pequeños, aunque los ancianos pueden padecer neumonías.

Una infección por el virus paragripal en los lactantes puede ser más grave que las infecciones de los adultos, provocando bronquiolitis, neumonía y, especialmente, laringotraqueobronquitis. La laringotraqueobronquitis provoca una inflamación subglótica que puede obstruir las vías respiratorias. Los pacientes infectados presentan ronquera, tos seca, taquipnea, taquicardia y retracción supraesternal tras un período de incubación de 2 a 6 días. La mayoría de los niños se recupera después de 48 horas. El principal diagnóstico diferencial es la epiglotitis provocada por *Haemophilus influenzae.*

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El virus paragripal se aisla en muestras de lavados nasales y secreciones respiratorias, y crece bien en células primarias de riñon de mono. Al igual que otros paramixovirus, los viriones son frágiles durante el transporte al laboratorio. La presencia de células infectadas por el virus en aspirados, o en cultivos celulares, se relaciona con el hallazgo de sincitios, y se identifica mediante técnicas de inmunofluorescencia. De manera semejante a la hemaglutinina de los virus de la gripe, la hemaglutinina de los virus paragripales estimula la hemadsorción y la hemaglutinación. El serotipo del virus se puede determinar utilizando un anticuerpo específico que inhiba la hemadsorción o hemaglutinación (inhibición de la hemaglutinación). Las técnicas rápidas de PCR-TI se están convirtiendo en el método de elección para detectar e identificar los virus paragripales en las secreciones respiratorias.

CUADRO 59-6. Epidemiología de las infecciones por paragripal

Factores de la enfermedad/virales:
El virus tiene gran virión con envoltura que se inactiva fácilmente con la desecación y el medio ácido
El período de contagio es anterior a los síntomas y puede suceder en ausencia de estos
El único anfitrión es el ser humano
Al cabo de un cierto tiempo puede producirse una reinfección

Transmisión:
Inhalación de gotas respiratorias

¿Quién corre riesgos?:
Niños: riesgo de enfermedad moderada y laringotraqueobronquitis
Adultos: riesgo de reinfección con síntomas más leves

Geografía/estación:
El virus es ubicuo en todo el mundo
ta incidencia es estacional

Métodos de control:
No existen métodos de control

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento de la laringotraqueobronquitis consiste en la administración de vahos fríos o calientes y un cuidadoso control de las vías aéreas superiores. Rara vez será necesaria la intubación. No se dispone de compuestos antivíricos específicos.

La vacunación con virus inactivados es ineficaz, posiblemente debido a su incapacidad de inducir la secreción de anticuerpos locales ni una inmunidad celular adecuada. No existen vacunas atenuadas.

Virus de la parotiditis

El virus de la parotiditis es el agente etiológico de una **parotiditis** aguda benigna vírica (tumefacción dolorosa de las glándulas salivales). Rara vez se observa parotiditis en los países que recomiendan el uso de la vacuna atenuada, la cual se administra junto a la del sarampión y de la rubéola.

El virus de la parotiditis se aisló en huevos embrionados en 1945, y en cultivos celulares en 1955. El virus está más relacionado con el virus paragripal de tipo 2, pero no existe inmunidad cruzada con los virus paragripales.

PATOGENIA E INMUNIDAD

El virus de la parotiditis, del cual solamente se conoce un serotipo, provoca una infección citolítica (cuadro 59-7). El

CUADRO 59-7. Mecanismos patogénicos del virus de la parotidit

El virus infecta las células epiteliales de las vías respiratorias
El virus experimenta una diseminación sistémica por viremia
Se produce una infección de las glándulas parótidas, testículos y sistema nervioso central
El síntoma principal es la hinchazón de las glándulas parótidas provocada por la inflamación
La inmunidad mediada por células es esencial para controlar la infección, y es la responsable de provocar todo un conjunto de síntomas. Los anticuerpos no son suficientes debido a la capacidad del virus para extenderse de una célula a otra

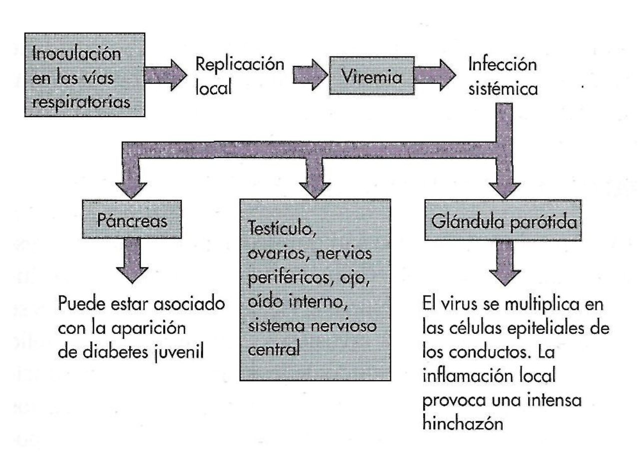


FIGURA 59-7. Mecanismo de diseminación del virus de la parotiditis en el interior del organismo.

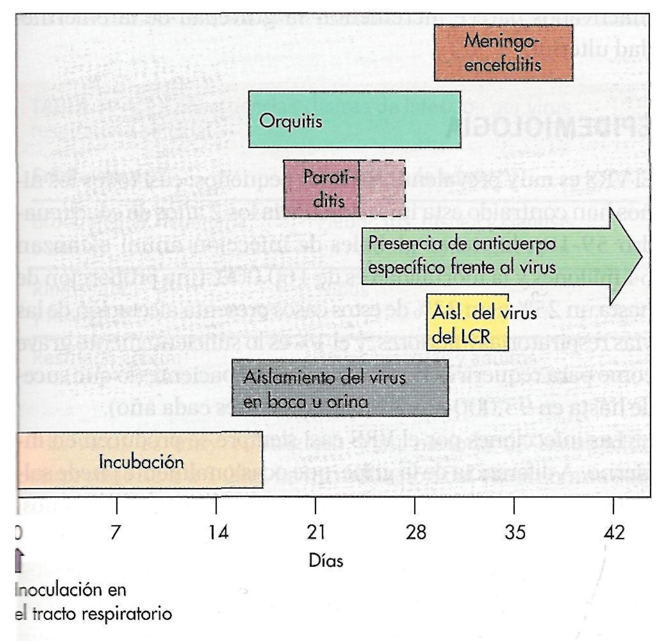


FIGURA 59-8. Evolución cronológica de la infección por el virus de la parotiditis. tCR, líquido encefalorraquídeo.

virus inicia la infección en las células epiteliales de las vías respiratorias superiores e infecta la glándula parótida, bien a través del conducto de Stensen o por viremia. El virus se disemina por viremia por todo el organismo hasta los testículos, los ovarios, el páncreas, la glándula tiroides y otros órganos. La infección del sistema nervioso central, especialmente de las meninges, con sintomatología (meningoencefalitis) se da hasta en el 50% de los infectados (figura 59-7). Las respuestas inflamatorias son las principales responsables de la aparición de síntomas. La figura 59-8 muestra la evolución cronológica de la infección en el ser humano. La inmunidad se mantiene a lo largo de toda la vida.

CUADRO 59-8. Epidemiología del virus de la parotiditis

Factores de la enfermedad/virales;
El virus tiene un gran virión con envoltura que se inactiva fácilmente por la desecación y medio ácido
El período de contagio precede a los síntomas
El virus puede producir eliminación asintomática
El único organismo anfitrión es el ser humano
Solamente existe un serotipo
La inmunidad dura toda la vida

Transmisión:
Inhalación de gotas respiratorias

¿Quién corre riesgos?:
Individuos sin vacunar
Individuos inmunodeprimidos, que presentan cuadros más graves

Geografía/estación:
El virus se encuentra en todo el mundo
El virus es endémico al final del invierno y al principio de la primavera

Métodos de control:
La vacuna viva atenuada (cepa Jeryl Lynn), que forma parte de la vacuna SPR

EPIDEMIOLOGÍA

La parotiditis, como el sarampión, es una enfermedad muy contagiosa con un único serotipo, y solamente afecta al ser humano (cuadro 59-8). En las regiones carentes de programas de vacunación, la infección afecta al 90% de los individuos antes de los 15 años. El virus se contagia por contacto directo de una persona a otra y a través de gotitas respiratorias. El virus se libera en las secreciones respiratorias de pacientes asintomáticos y a lo largo del período de 7 días anterior a la manifestación de la enfermedad clínica, por lo que es casi imposible controlar su diseminación. La residencia o el desarrollo de la actividad laboral en barrios muy poblados facilita la diseminación del virus, la cual presenta una incidencia máxima en invierno y primavera.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Frecuentemente la parotiditis es asintomática. El cuadro clínico se manifiesta en forma de parotiditis, casi siempre bilateral y acompañada de fiebre. Su aparición es súbita. La exploración de la cavidad bucal revela la presencia de eritemas y tumefacción de la desembocadura del conducto de Stensen (parótida). Pocos días después del inicio de la infección vírica puede aparecer una tumefacción en otras glándulas (epidídimo-orquitis, ooforitis, mastitis, pancreatitis y tiroiditis) y meningoencefalitis, aunque también puede hacerlo en ausencia de parotiditis. La inflamación resultante de la orquitis causada por el virus de la parotiditis puede provocar esterilidad. El virus de la parotiditis afecta al sistema nervioso central aproximadamente en el 50% de los pacientes, y el 10% de los afectados puede presentar la sintomatología clínica típica de dicha infección.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El virus se puede aislar a partir de saliva, orina, faringe, secreciones del conducto de Stensen y líquido cefalorraquídeo. El virus está presente en la saliva aproximadamente durante 5 días tras el inicio de los síntomas, y en la orina hasta 2 semanas. El virus de la parotiditis crece bien en cultivos de células de riñon de mono, en los que provoca la formación de células gigantes multinucleadas. Las células infectadas por el virus también producen hemadsorción de los hematíes de cobaya a través de las moléculas de hemaglutinina vírica.

El diagnóstico clínico se puede confirmar mediante análisis serológicos. Un incremento al cuádruple del valor de anticuerpos específicos del virus, o la detección del anticuerpo IgM específico de la parotiditis indica una infección activa. Se pueden utilizar también las pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), de inmunofluorescencia y de inhibición de la hemaglutinación para la detección del virus, antígenos o anticuerpos de la parotiditis.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las vacunas constituyen el único medio eficaz para impedir la diseminación del virus de la parotiditis. Desde la introducción de la vacuna atenuada (vacuna de Jeryl Lynn) en el año 1967 en EE.UU., y su administración como integrante de la vacuna SPR, la incidencia anual de la infección ha descendido de 76 casos a 2 casos por 100.000 habitantes. No se dispone de agentes antivíricos frente a este patógeno.

Virus respiratorio sincitial

El virus respiratorio sincitial (VRS), que se aisló por primera vez de un chimpancé en 1956, es un miembro del género *Pneumovirus. A* diferencia de los restantes paramixovirus, el VRS carece de las activdades de hemaglutinia y neuraminidasa. Es la causa más habitual de **infección aguda y mortal de las vías respiratorias** en lactantes y niños pequeños. Infecta prácticamente a casi todos los sujetos con anterioridad a los 2 años de edad, y durante toda la vida se producen reinfecciones, incluso entre los ancianos.

CUADRO 59-9. Mecanismos patogénicos del virus respiratorio sincitial

El virus provoca una infección localizada de las vías respiratorias
El virus no provoca viremia ni diseminación sistémica
ta diseminación citopatológica del virus (incluidos los sinarios) provoca neumonía
ta bronquiolitis casi siempre está mediada por la respuesta inmunitaria del anfitrión
tas vías respiratorias estrechas de los niños pequeños se obstruyen fácilmente por los efectos patológicos inducidos por el virus
tos anticuerpos maternos no protegen al recién nacido de la infección
ta infección natural no impide la reinfección
La vacunación inadecuada aumenta la gravedad de la enfermedad

PATOGENIA E INMUNIDAD

El VRS produce una infección que se localiza en las vías respiratorias (cuadro 59-9). Como su nombre indica, el VRS induce la formación de sincitios. El efecto patológico del VRS se debe principalmente a la invasión vírica directa del epitelio respiratorio, lo que va seguido de lesiones celulares producidas por algún mecanismo inmunitario. La necrosis de los bronquios y los bronquiolos provoca la formación de «tapones» de mucosidad, fibrina y material necrótico en las vías aéreas menores. Las pequeñas vías aéreas de los lactantes se obstruyen rápidamente a causa de estos tapones. La infección natural no impide la reinfección, y la vacunación con virus inactivados parece incrementar la gravedad de la enfermedad ulterior.

EPIDEMIOLOGÍA

El VRS es muy prevalente en niños pequeños; casi todos los niños han contraído esta infección hacia los 2 años de edad (cuadro 59-10); las tasas globales de infección anual alcanzan 64 millones y la mortalidad es de 160.000. Una proporción de hasta un 25 % a un 33 % de estos casos presenta afectación de las vías respiratorias inferiores, y el 1% es lo suficientemente grave como para requerir la hospitalización del paciente (lo que sucede hasta en 95.000 niños estadounidenses cada año).

Las infecciones por el VRS casi siempre se producen en invierno. A diferencia de la gripe, que ocasionalmente puede saltarse un año, las epidemias de VRS se producen todos los años.

CUADRO 59-10. Epidemiología del virus respiratorio sincitial

Factores de la enfermedad/virales:
El virus tiene un virión grande que se inactiva fácilmente por la desecación y medio ácido
El período de contagio precede a los síntomas y puede producirse en ausencia de estos
El único organismo anfitrión es el ser humano

Transmisión:
Inhalación de gotas respiratorias

¿Quién corre riesgos?:
tactantes: infección de las vías respiratorias inferiores (bronquiolitis y neumonía)
Niños: diversos cuadros, desde leves hasta neumonía
Adultos: reinfección con síntomas más leves

Geografía/estación:
El virus es ubicuo y se encuentra en todo el mundo
ta incidencia es estacional

Métodos de control:
Existe inmunoglobulina para lactantes de alto riesgo
Existe ribavirina para lactantes con un cuadro grave

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El virus se puede aislar a partir de saliva, orina, faringe, secreciones del conducto de Stensen y líquido cefalorraquídeo. El virus está presente en la saliva aproximadamente durante 5 días tras el inicio de los síntomas, y en la orina hasta 2 semanas. El virus de la parotiditis crece bien en cultivos de células de riñon de mono, en los que provoca la formación de células gigantes multinucleadas. Las células infectadas por el virus también producen hemadsorción de los hematíes de cobaya a través de las moléculas de hemaglutinina vírica.

El diagnóstico clínico se puede confirmar mediante análisis serológicos. Un incremento al cuádruple del valor de anticuerpos específicos del virus, o la detección del anticuerpo IgM específico de la parotiditis indica una infección activa. Se pueden utilizar también las pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), de inmunofiuorescencia y de inhibición de la hemaglutinación para la detección del virus, antígenos o anticuerpos de la parotiditis.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Las vacunas constituyen el único medio eficaz para impedir la diseminación del virus de la parotiditis. Desde la introducción de la vacuna atenuada (vacuna de Jeryl Lynn) en el año 1967 en EE.UU., y su administración como integrante de la vacuna SPR, la incidencia anual de la infección ha descendido de 76 casos a 2 casos por 100.000 habitantes. No se dispone de agentes antivíricos frente a este patógeno.

Virus respiratorio sincitial

El virus respiratorio sincitial (VRS), que se aisló por primera vez de un chimpancé en 1956, es un miembro del género *Pneumovirus.* A diferencia de los restantes paramixo virus, el VRS carece de las activdades de hemaglutinia y neuraminidasa. Es la causa más habitual de **infección aguda y mortal de las vías respiratorias** en lactantes y niños pequeños. Infecta prácticamente a casi todos los sujetos con anterioridad a los 2 años de edad, y durante toda la vida se producen reinfecciones, incluso entre los ancianos.

CUADRO 59-9. Mecanismos patogénicos del virus respiratorio sincitial

- El virus provoca una infección localizada de las vías respiratorias
- El virus no provoca viremia ni diseminación sistémica
- fa diseminación citopatológica del virus (incluidos los sincitios) provoca neumonía
- La bronquiolitis casi siempre está mediada por la respuesta ¡nmunitaria del anfitrión
- Las vías respiratorias estrechas de los niños pequeños se obstruyen fácilmente por los efectos patológicos inducidos por el virus
- Los anticuerpos maternos no protegen al recién nacido de la infección
- La infección natural no impide la reinfección
- La vacunación inadecuada aumenta la gravedad de la enfermedad

PATOGENIA E INMUNIDAD

El VRS produce una infección que se localiza en las vías respiratorias (cuadro 59-9). Como su nombre indica, el VRS induce la formación de sincitios. El efecto patológico del VRS se debe principalmente a la invasión vírica directa del epitelio respiratorio, lo que va seguido de lesiones celulares producidas por algún mecanismo inmunitario. La necrosis de los bronquios y los bronquiolos provoca la formación de «tapones» de mucosidad, fibrina y material necrótico en las vías aéreas menores. Las pequeñas vías aéreas de los lactantes se obstruyen rápidamente a causa de estos tapones. La infección natural no impide la reinfección, y la vacunación con virus inactivados parece incrementar la gravedad de la enfermedad ulterior.

EPIDEMIOLOGÍA

El VRS es muy prevalente en niños pequeños; casi todos los niños han contraído esta infección hacia los 2 años de edad (cuadro 59-10); las tasas globales de infección anual alcanzan 64 millones y la mortalidad es de 160.000. Una proporción de hasta un 25% a un 33% de estos casos presenta afectación de las vías respiratorias inferiores, y el 1% es lo suficientemente grave como para requerir la hospitalización del paciente (lo que sucede hasta en 95.000 niños estadounidenses cada año).

Las infecciones por el VRS casi siempre se producen en invierno. A diferencia de la gripe, que ocasionalmente puede saltarse un año, las epidemias de VRS se producen todos los años.

CUADRO 59-10. Epidemiología del virus respiratorio sincitial

Factores de la enfermedad/virales:
- El virus tiene un virión grande que se inactiva fácilmente por la desecación y medio ácido
- El periodo de contagio precede a los síntomas y puede producirse en ausencia de estos
- El único organismo anfitrión es el ser humano

Transmisión:
- Inhalación de gotas respiratorias

¿Quién corre riesgos?:
- Lactantes: infección de las vías respiratorias inferiores (bronquiolitis y neumonía)
- Niños: diversos cuadros, desde leves hasta neumonía
- Adultos: reinfección con síntomas más leves

Geografía/estación:
- El virus es ubicuo y se encuentra en todo el mundo
- La incidencia es estacional

Métodos de control:
- Existe inmunoglobulina para lactantes de alto riesgo
- Existe ribavirina para lactantes con un cuadro grave

Las infecciones por metaneumovirus humano, de forma semejante a las de su pariente el VRS, pueden ser asintomáticas, originar un cuadro semejante al resfriado común o bien dar lugar a una bronquitis grave y neumonía. Los niños seronegativos, los ancianos y los sujetos inmunodeprimidos presentan un riesgo de padecer la enfermedad. Es probable que el metaneumovirus humano cause un 15% de los resfriados comunes en niños, en especial en los aquejados de otitis media. Entre los signos de la enfermedad suelen figurar la tos, la irritación de garganta, la rinorrea y la fiebre elevada. Alrededor de un 10% de los pacientes afectados por una infección por este virus presenta estertores, disnea, neumonía, bronquitis o bronquiolitis. Como sucede en otros patógenos implicados en el resfriado común, por lo general no se efectúa una identificación en el laboratorio del virus, aunque se puede llevar a cabo a través de la PCR-TI. Las medidas complementarias constituyen el único tratamiento disponible frente a estas infecciones.

Virus de Nipah y Hendra

En los pacientes de un brote de encefalitis grave que se produjo en Malasia y Singapur en 1998, se aisló un paramixovirus nuevo, el virus Nipah. El virus Nipah guarda una relación más estrecha con el virus Hendra, descubierto en Australia en 1994, que con otros paramixovirus. Ambos virus tienen un amplio espectro de anfitriones, como el cerdo, el ser humano, el perro, el caballo, el gato y otros mamíferos. El reservorio del virus Nipah es un murciélago (zorro volador). El virus se puede obtener a partir de muestras de fruta contaminada por murciélagos infectados o bien se puede multiplicar en cerdos y transmitirse al ser humano. El ser humano es un anfitrión accidental para estos virus, aunque el resultado de la infección es grave. Entre los signos patológicos figuran síntomas seudogripales, convulsiones y coma. De los 269 casos que se registraron en 1999,108 fueron mortales. Otra epidemia que tuvo lugar en Bangladesh en el año 2004 presentó una tasa de mortalidad más elevada.

CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Un estudiante universitario de primer año de 18 años de edad refirió tos, rinorrea y conjuntivitis. El médico del campas universitario observó la presencia de unas pequeñas lesiones blancas en el interior de la cavidad bucal del paciente. Al día siguiente, un exantema rojo confluyente le cubría la cara y el cuello.

1. ¿Qué características clínicas de este caso eran diagnósticas del sarampión?
2. ¿Existen pruebas de laboratorio actualmente disponibles para confirmar el diagnóstico? En caso afirmativo, ¿cuáles son?
3. ¿Existe algún tratamiento para este paciente?
4. ¿Cuándo fue contagioso este paciente?
5. ¿Por qué no es habitual esta enfermedad en EE.UU.?
6. Indique algunas posibles razones por las que este paciente era vulnerable al sarampión a los 18 años de edad.

Un niño de 13 meses de edad presentó rinorrea, tos leve y fiebre moderada durante varios días. La tos empeoró y empezó a sonar como un «ladrido». El niño emitía unos estertores cuando estaba agitado. El niño tenía buen aspecto salvo por la tos. Una radiografía lateral del cuello mostró un estrechamiento subglótico.

i. ¿Cuáles son el nombre específico y el común de estos síntomas?
2. ¿Qué otros microorganismos podrían provocar un cuadro clínico similar (diagnóstico diferencial)?
3. ¿Existen pruebas de laboratorio para confirmar este diagnóstico? Si es así, ¿cuáles son?
4. ¿Existe algún tratamiento posible para este niño?
5. ¿Cuándo fue contagioso este niño y cómo se transmitió el virus?

Bibliografía

Balows A et al: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: Principies andpractice,* New York, 1988, Springer-Verlag.

Belshe RB, editor: *Textbook of human viruses,* ed 2, St Louis, 1991.Mosby.

Centers for Disease Control: Public-sector vaccination efforts in response to the resurgence of measles among preschool-aged children: United States, 1989-1991, *MMWR Morb Mortal WklyRep* 41:522-525, 1992.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogemsis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Galinski MS: Paramyxoviridae: Transcription and replication, *Adv Virus Res* 40:129-163, 1991.

Hart CA, Broadhead RL: *Color atlas of pediatríc infectious diseases,* St Louis, 1992, Mosby.

Hinman AR: Potential candidates for eradication, *Rev Infecí Bis* 4:933-939,1982.

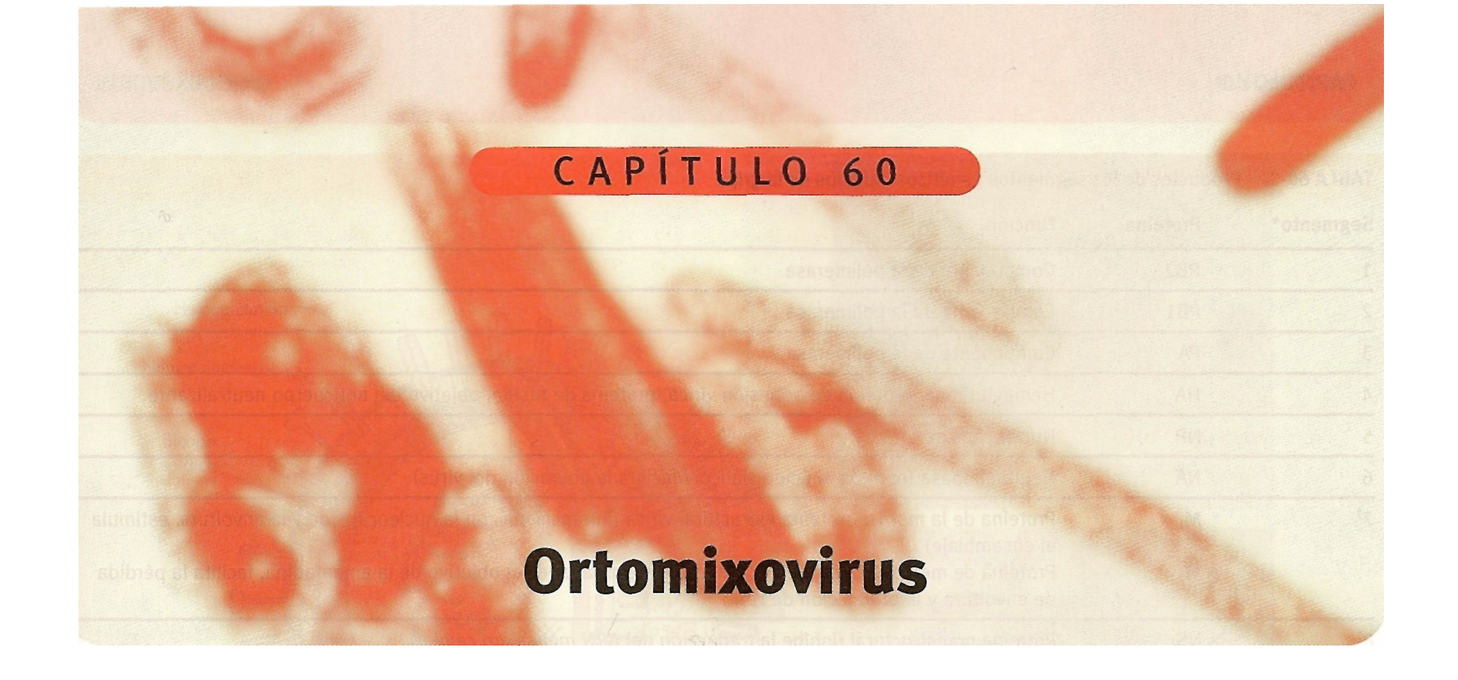
Katz SL et al: *Krugman's infectious diseases of children,* ed 10, St Louis, 1998, Mosby.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Meulen V, Billeter MA: Measles virus, *Curr Top Microbio! Immunol* 191:1-196,1995.

Strauss JM, Strauss EG: Viruses *and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

White DO, Fenner F: *Medical virology,* ed 4, San Diego, 1994, Academic.



CAPÍTULO 60

Ortomixovirus

Los virus de la gripe A, B y C son los únicos miembros de la familia de los *Ortomixoviridae*, y solamente los virus de la gripe A y B provocan una enfermedad significativa en el ser humano. Los ortomixovirus tienen **envoltura y un genoma de ARN segmentado de sentido negativo.** El genoma segmentado de estos virus facilita el desarrollo de nuevas cepas por mutación y reorganización de los segmentos genéticos entre las distintas cepas humanas y animales del virus. Esta inestabilidad genética es la responsable de las **epidemias** anuales **(mutación: variación) y** las **pandemias periódicas (reorganización: cambio)** de la infección de la gripe a nivel mundial.

La gripe es una de las infecciones víricas más prevalentes y significativas. Existen incluso descripciones de **epidemias** de gripe **(diseminación local)** sucedidas en la antigüedad. Probablemente la **pandemia (a nivel mundial)** de gripe más famosa es la gripe española, la cual asoló a la población mundial entre 1918 y 1919, y ocasionó el fallecimiento de 20 millones a 40 millones de personas. De hecho, murieron más personas debido a la gripe durante este período que en la Primera Guerra Mundial. En los años 1918, 1947, 1957, 1968 y 1977 se produjeron pandemias debidas a nuevos virus de la gripe, pero desde entonces afortunadamente no se ha producido ninguna más. Desde la última pandemia se ha detectado la aparición de nuevas cepas víricas, como en un brote limitado a Hong Kong en 199 7 («gripe del pollo»). No obstante, hoy en día la población en riesgo de padecer cuadros graves dispone de una buena profilaxis en forma de vacunas y fármacos antivíricos.

Los virus de la gripe son virus respiratorios que provocan sintomatología respiratoria y los clásicos síntomas gripales de fiebre, malestar, cefalea y mialgias (dolor por todo el cuerpo). Sin embargo, el término «gripe» se ha aplicado erróneamente a muchas otras infecciones respiratorias y víricas ip. ej., «gripe intestinal»).

Estructura y multiplicación

Los viriones de la gripe son pleomorfos, esféricos o tubulares (cuadro 60-1 y figura 60-1), con un diámetro variable de 80 a 120 nm. La envoltura contiene dos glucoproteínas, **hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA),** y su cara interna se reviste de las proteínas de la **matriz (Mi) y** de **membrana (M_2).** El genoma de los virus de la gripe A y B está formado por **8 segmentos de nucleocápside helicoidal diferentes,** en cada uno de los cuales hay un ARN de sentido negativo unido a la **nucleoproteína (NP) y** la **transcriptasa (componentes de la ARN polimerasa: PB1, PB2, PA)** (tabla 60-1). El virus de la gripe C solamente posee siete segmentos genómicos.

Los segmentos genómicos del virus de la gripe A contienen entre 890 y 2340 bases. Todas las proteínas están codificadas en segmentos distintos, con excepción de las proteínas no estructurales (NS1 y NS2) y las proteínas MI y M2, cada una de las cuales se transcribe a partir de un segmento.

La HA forma un trímero en forma de punta; cada unidad es activada por una proteasa y se divide en dos subunidades que se mantienen unidas por un puente disulfuro (véase figura 6-8). La HA tiene diversas funciones: es la proteína de unión vírica que se une al ácido siálico de los receptores de la superficie celular epitelial; estimula la fusión de la envoltura a la membrana celular; hemaglutina (une y agrega) hematíes humanos, de pollo y de cobaya, y desencadena la respuesta protectora de anticuerpos neutralizantes. Los cambios que sufre la estructura de la HA como consecuencia de procesos de mutación son los responsables de los cambios menores («variaciones») y mayores («cambios») de la antigenicidad. *Las variaciones se restringen al virus de la gripe A, y las distintas HA se denominan H1,H2, etc.*

La glucoproteína NA forma un tetrámero y tiene actividad enzimática. La NA escinde el ácido siálico de las glucoproteínas, incluido el receptor celular. La escisión del ácido siálico de las proteínas del virión impide el agrupamiento y facilita la li-

TABLA 60-1. Productos de ios segmentos genéticos del virus de la gripe

Segmento*	Proteína	Función
1	PB2	Componente de la polimerasa
2	PB1	Componente de la polimerasa
3	PA	Componente de la polimerasa
4	HA	Hemaglutinina, proteína de adhesión vírica, proteína de fusión, objetivo del anticuerpo neutralizante
5	NP	Nucleocápside
6	NA	Neuraminidasa (escinde el ácido siálico y facilita la liberación del virus)
7[f]		Proteína de la matriz: proteína estructural vírica (interacciona con la nucleocápside y la envoltura, estimula el ensamblaje)
	M_2	Proteína de membrana (forma el canal de la membrana, es el objetivo de la amantadina, facilita la pérdida de envoltura y la producción de HA)
8[f]	NS,	Proteína no estructural (inhibe la traducción del ARN mensajero celular)
	NS_2	Proteína no estructural (Importante, pero de función desconocida)

*Enumerado por orden decreciente de tamaño.

'Codifican dos ARN mensajeros.

IIJIJSMHHHBHHHHHHHHMIHHBMHHniiHi

CUADRO 60-1. Características propias de los virus de la gripe A y B

El **virión encapsulado** tiene un genoma de **ocho únicos segmentos de nucleocápside de ARN de sentido negativo**

La glucoproteína **hemaglutinina** es la proteína de adhesión vírica y fusión, y desencadena las respuestas de neutralización y de anticuerpos protectores

Los virus de la gripe transcriben y replican su genoma en los núcleos de las células diana, pero se ensamblan y salen por generación a través de la membrana citoplásmica

Los fármacos antivírales **amantadina** y **rimantadina** inhiben el paso de pérdida de la envoltura y se dirigen exclusivamente a la proteína M2 (membrana) de los virus de la gripe A

Los fármacos antivirales **zanamivir y oseltamivir** Inhiben la proteína NA de los virus de la gripe A y B

El genoma segmentado favorece la **diversidad genética** provocada por la **mutación** y **reorganización** de los segmentos cuando se produce una infección con dos cepas diferentes

El virus de la gripe A infecta al ser humano, mamíferos y aves (zoonosis)

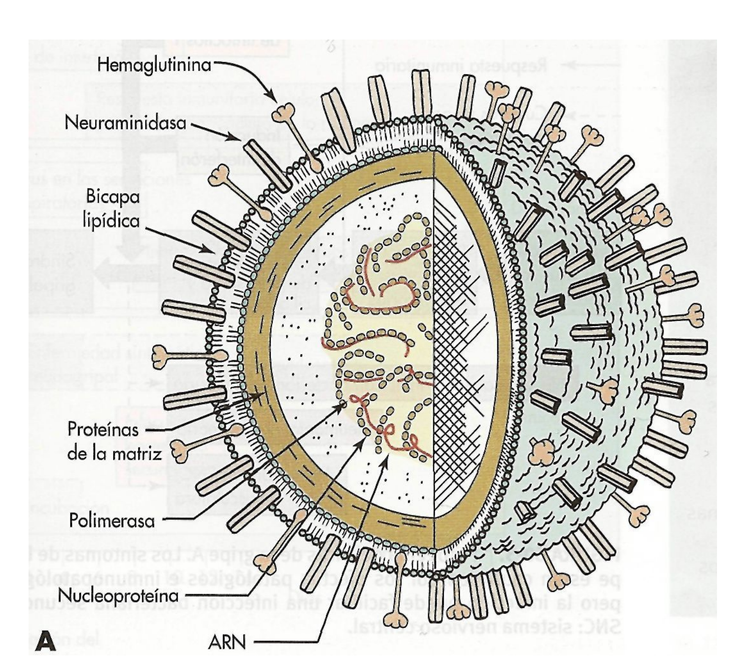
beración del virus de las células infectadas, hasta tal punto que la NA es el objetivo de dos fármacos antivíricos, **zanamivir y oseltamivir.** La NA del virus de la gripe A también experimenta cambios antigénicos, y sus principales variantes reciben las denominaciones NI, N2, etc.

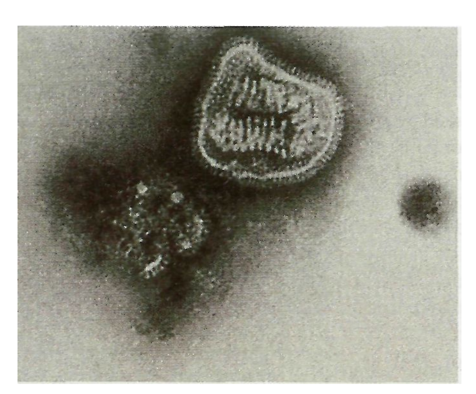
Las proteínas Mi, M_2 y NP son específicas de tipo y, por tanto, se utilizan para distinguir los virus de la gripe A, B y C. Las proteínas Mi revisten el interior del virión y estimulan su ensamblaje. La proteína M_2 forma un canal de protones en las membranas y estimula la pérdida de la envoltura y la liberación del virus. La proteína M_2 del virus de la gripe A es un objetivo de los fármacos antivíricos amantadina y rimantadina.

La replicación vírica empieza con la unión de la HA a estructuras específicas de ácido siálico de las glucoproteínas de la superficie celular (figura 60-2). A continuación, el virus es internalizado en una vesícula recubierta y se transfiere a un endosoma. La acidificación del endosoma hace que la HA se pliegue sobre sí misma y exponga las zonas hidrófobas de la proteína que facilitan la fusión. Como consecuencia de ello, la envoltura vírica se fusiona a la membrana endosómica. El canal de protones creado por la proteína M_2 favorece la acidificación del contenido de la envoltura e interrumpe la interacción entre la proteína Ms y la NP, para permitir la pérdida de envoltura y la transmisión de la nucleocápside al citoplasma. La nucleocápside viaja hasta el núcleo donde se transcribe en ARN mensajero (ARNm).

La transcriptasa del virus de la gripe (PA, PB1, PB2) utiliza moléculas de ARNm de la célula anfitriona como cebador para la síntesis de ARNm vírico. Para ello se apropia de la región del extremo metilado del ARN, secuencia que necesita para una unión eficaz a los ribosomas. Todos los segmentos del genoma se transcriben en ARNm con cabezas en sus extremos 5' y una cola de poliadenilo (poli-A) en el extremo 3' de cada una de las proteínas individuales, excepto los segmentos de las proteínas M y NS, que se conectan de distinta forma (utilizando enzimas celulares) para producir dos ARNm diferentes. Los ARNm se traducen en proteínas en el citoplasma. Las glucoproteínas HA y NA son procesadas por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. La proteína M_2 se inserta en las membranas celulares. Su canal de protones impide la acidificación de Golgi y otras vesículas, evitando así el plegado inducido por el ácido y la inactivación de la HA dentro de la célula. La HA y NA se transportan hacia la superficie celular.

Se fabrica un molde de sentido positivo para cada segmento de ARN, y el genoma de ARN de sentido negativo se replica en el núcleo. Los segmentos del genoma se transportan hacia el citoplasma y se unen a la polimerasa y proteínas NP para formar nucleocápsides que interaccionan con la proteína Mi que reviste las secciones de la membrana plasmática que contienen M_2, HA y NA. Los segmentos del genoma se envuelven de forma aleatoria y cada virión contiene 11 seg-





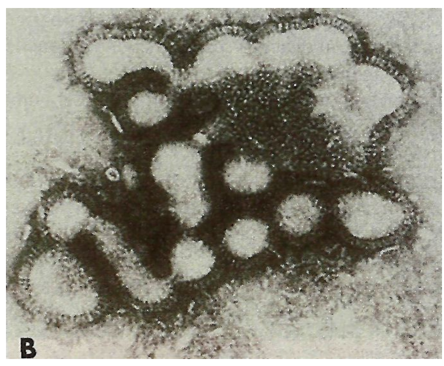


FIGURA 60-1. A. Modelo del virus de la gripe A. B. Imágenes de microscopio electrónico del virus de la gripe A. (A, tomado de Kaplan MM, Webster RG. *The epidemiology of influenza, SciAm* 237: 88-106,1977. B, tomado de Balows A et al, editors, *Laboratory diagnosis ofinfectious diseases: Principies andpractice,* vol 2, Heidelberg, Germany, 1988, Springer-Verlag.)

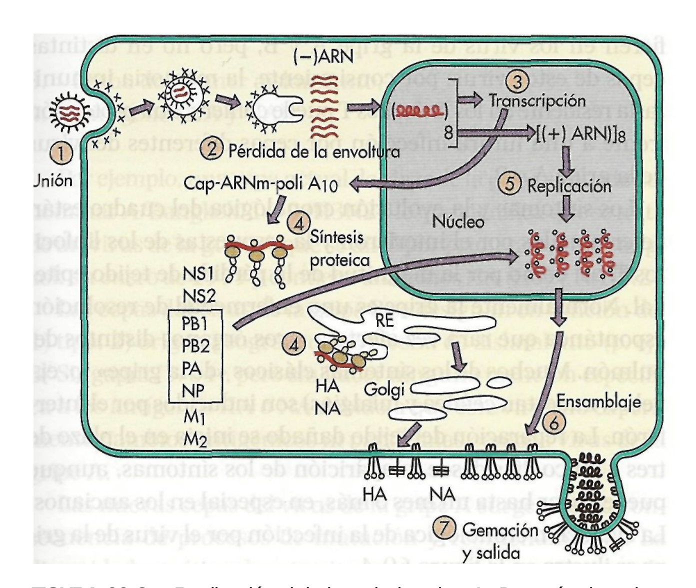


FIGURA 60-2. Replicación del virus de la gripe A. Después de unirse (1) a receptores que contienen ácido siálico, el virus de la gripe es fagocitado y se funde con (2) la membrana de la vesícula. A diferencia de la mayoría de virus de ARN, la transcripción (3) y la replicación (5) del genoma se producen en el núcleo. Se sintetizan proteínas víricas (4), los segmentos de nucleocápsides helicoidales forman y se unen (6) a membranas revestidas de proteínas que contienen M_2 y a las glucoproteínas HA y NA. El virus abandona la célula por gemación (7) de la membrana plasmática con 11 segmentos de la nucleocápside. (-), sentido negativo; (+), sentido positivo; RE, retículo endoplásmico.

mentos. Este proceso produce una pequeña cantidad de viriones con un conjunto completo de los 8 segmentos genómicos y numerosas partículas defectuosas. Las partículas son antigénicas y también provocan interferencias, lo que puede limitar la progresión de la infección. El virus abandona la célula por gemación de manera selectiva desde la superficie apical como consecuencia de una inserción preferencial de la HA en esta membrana. El virus se libera aproximadamente 8 horas después de la infección.

Patogenia e inmunidad

Inicialmente el virus de la gripe establece una infección local de las vías respiratorias superiores (cuadro 60-2). Para hacer esto, en primer lugar el virus se une y destruye las células secretoras de mucosidad, las células ciliadas y otras células epiteliales, eliminando de esta manera el principal sistema defensivo. La NA facilita el desarrollo de la infección cortando residuos de ácido siálico de la mucosidad para poder acceder al tejido. La liberación preferente del virus en la superficie apical de las células epiteliales y en el pulmón facilita su diseminación intercelular y a otros anfitriones. Si el virus se extiende hasta las vías respiratorias inferiores, la infección puede provocar una descamación grave del epitelio bronquial o alveolar hasta dejar una única capa basal de células o alcanzar la membrana basal.

CUADRO 60-2. Mecanismos patogénicos de los virus de la gripe A y B

- El virus puede provocar una infección de las vías respiratorias superior e inferior
- Los síntomas sistémicos se deben a la respuesta del interferón y linfocinas al virus. Los síntomas locales se deben a los daños causados en las células epiteliales, incluidas las células ciliadas y secretoras de mucosidad
- El interferón y las respuestas inmunitarias mediadas por células (NK [linfocitos citotóxicos naturales] y linfocitos T) son importantes para la resolución inmunitaria y la ¡nmunopatogenia
- Las personas infectadas están predispuestas a una infección bacteriana secundaria debido a la pérdida de las barreras naturales y puesta al descubierto de los puntos de unión de las células epiteliales
- Los anticuerpos son importantes para la futura protección contra la infección, y son específicos para epítopos concretos de las proteínas HA y NA
- La HA y NA del virus de la gripe A puede experimentar cambios antigénicos mayores (reorganización: cambio) y menores (mutación: variación), para garantizar la presencia de personas inmunológicamente desprotegidas y susceptibles
- El virus de la gripe B solamente experimenta cambios antigénicos menores

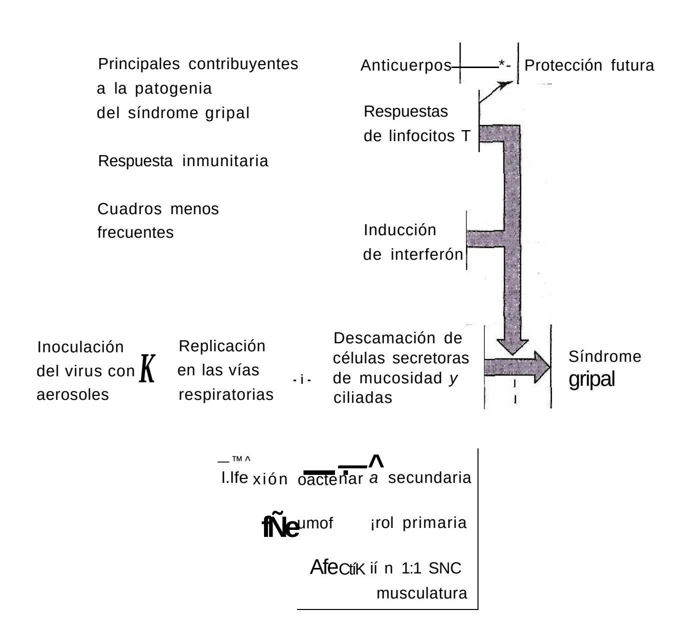


FIGURA 60-3. Patogenia del virus de la gripe A. Los síntomas de la gripe están causados por los efectos patológicos e inmunopatológicos, pero la infección puede facilitar una infección bacteriana secundaria. SNC: sistema nervioso central.

Además de alterar las defensas naturales de las vías respiratorias, la infección de la gripe facilita la adhesión bacteriana a las células epiteliales. Es decir, la neumonía puede ser el resultado de la patogenia vírica o de una infección bacteriana secundaria. El virus de la gripe también puede provocar una viremia transitoria o muy leve, pero rara vez afecta a otros tejidos distintos pulmón.

Histológicamente la infección por virus de la gripe provoca una respuesta inflamatoria en las células de las membranas mucosas en la que participan principalmente monocitos, linfocitos y un reducido número de neutrófilos. Hay edema submucoso. El tejido pulmonar puede presentar una afección de las membranas hialinas, enfisema alveolar y necrosis de los tabiques alveolares (figura 60-3).

Las respuestas de interferón y citocícinas alcanzan su máxima intensidad casi al mismo tiempo que la infección en las secreciones nasales y son concomitantes a la fase febril del proceso infeccioso. Las respuestas mediadas por los linfocitos T son importantes para la curación y la inmunopatogenia. Sin embargo, la infección por el virus de la gripe reduce la función de los macrófagos y los linfocitos T obstaculizando la resolución inmunitaria del cuadro. Es interesante destacar que la curación suele preceder a la detección de anticuerpos en el suero o las secreciones.

La protección frente a las reinfecciones depende principalmente de la elaboración de anticuerpos frente a HA, aunque estos anticuerpos también confieren protección. La respuesta humoral es específica para cada cepa de virus de la gripe, aunque la respuesta inmunitaria celular es más general y capaz de reaccionar ante cepas del virus de la gripe del mismo tipo (virus de la gripe A o B). Entre los objetivos antigénicos de las respuestas de los linfocitos T figuran algunos péptidos de la HA, así como proteínas de la nucleocápside (NP, PB2) y la proteína M^ Las proteínas NP, PB2 y M_1 difieren en los virus de la gripe A y B, pero no en distintas cepas de estos virus; por consiguiente, la memoria inmunitaria residente en los linfocitos T puede conferir una protección frente a una futura infección por cepas diferentes del virus de la gripe A o B.

Los síntomas y la evolución cronológica del cuadro están determinados por el interferón y la respuestas de los linfocitos T, así como por la magnitud de la pérdida de tejido epitelial. Normalmente la gripe es una enfermedad de resolución espontánea que rara vez afecta a otros órganos distintos del pulmón. Muchos de los síntomas clásicos «de la gripe» (p. ej., fiebre, malestar, cefalea y mialgias) son inducidos por el interferón. La reparación del tejido dañado se inicia en el plazo de tres a cinco días desde la aparición de los síntomas, aunque puede durar hasta un mes o más, en especial en los ancianos. La evolución cronológica de la infección por el virus de la gripe se ilustra en la figura 60-4.

Epidemiología

Las cepas de virus de la gripe A se clasifican en función de las cuatro características siguientes:

1. Tipo (A, B y C).
2. Lugar del primer aislamiento.

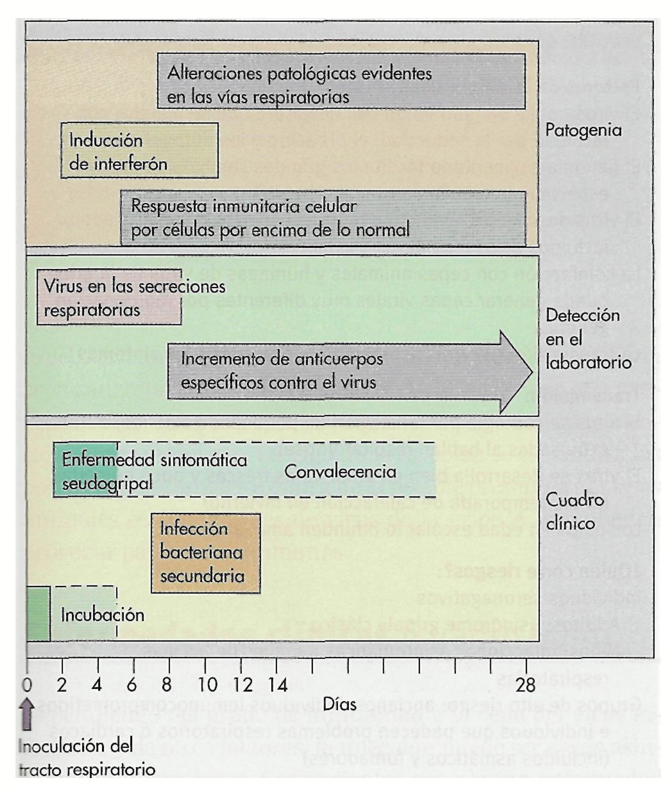


FIGURA 60-4. Evolución cronológica de la infección por el virus de la gripe A. El clásico «síndrome gripal» aparece en una fase precoz. Después puede producirse una neumonía como consecuencia de una patogenia bacteriana, patogenia vírica o inmunopatogenia.

3. Fecha del primer aislamiento.
4. Antígeno (HA y NA)

Por ejemplo, una cepa actual de virus de la gripe se puede denominar A/Bangkok/1/79 (H3N2), lo que significa que se trata de un virus de la gripe A que se aisló por primera vez en Bangkok en enero de 19 79 y contiene antígenos HA (H3) y NA (N2).

Las cepas del virus de la gripe B se designan en función de: 1) tipo; 2) origen geográfico, y 3) fecha de aislamiento (p. ej., B/ Singapur/3/64), pero sin hacer ninguna mención específica a los antígenos HA o NA debido a que este virus no experimenta cambios antigénicos ni pandemias como el virus de la gripe A.

Las nuevas cepas del virus de la gripe A surgen como consecuencia de procesos de mutación y reordenamiento. La diversidad genética de este virus se basa en su estructura de genomas segmentados y su capacidad para infectar y multiplicarse en el ser humano y muchas especies animales **(zoonosis),** como aves y cerdos. También se producen virus híbridos por coinfección de una misma célula con diferentes cepas de virus de la gripe A, lo que permite que los segmentos del genoma se reagrupen al azar en nuevos viriones. El intercambio de las glucoproteínas HA puede generar nuevos virus que pueden infectar o no a las poblaciones humanas inmunológicamente desprotegidas. Por ejemplo, se aislaron virio-

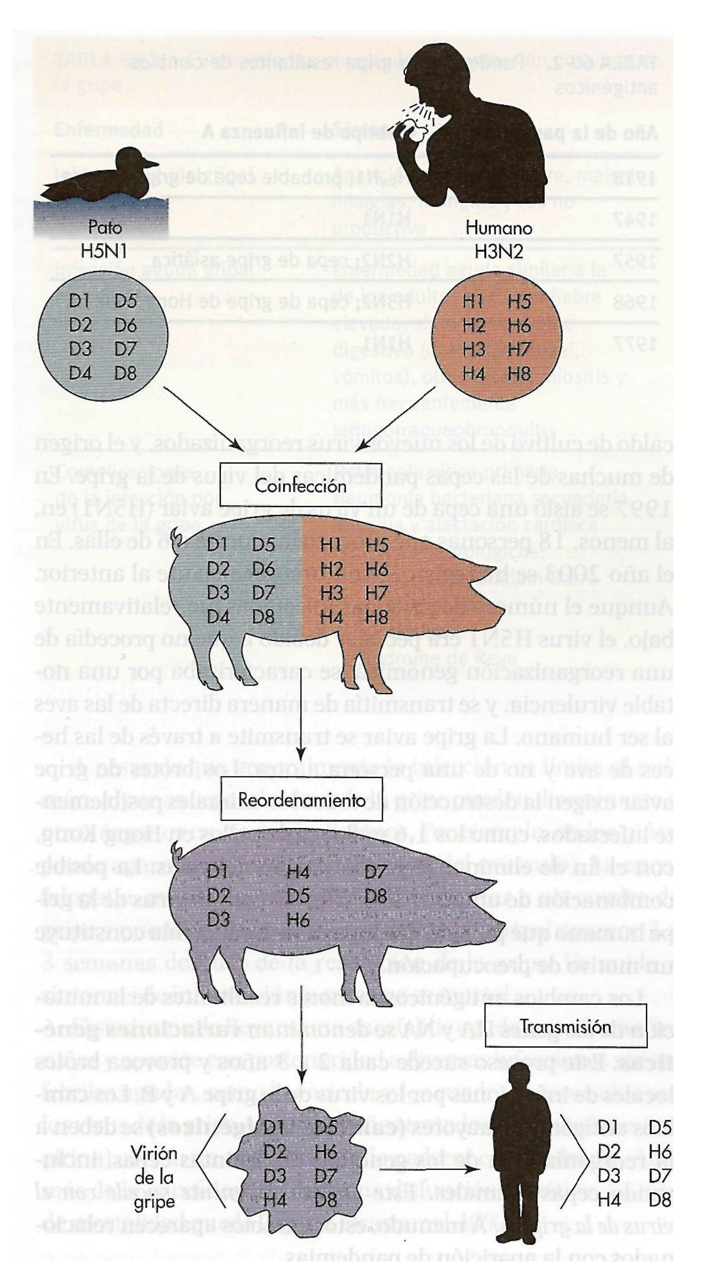


FIGURA 60-5. Ejemplo de reorganización de los fragmentos del genoma del virus de la gripe A. Diagrama del origen de un nuevo virus humano que sufre una mutación de H3N2 a H5N1. Un grupo de cerdos contrajo una infección por un virus de la gripe de pato y otro grupo de cerdos lo hizo por el virus de la gripe humana. En un momento dado, un cerdo sufrió una infección mixta por ambos virus, tos virus resultantes creados mediante la reorganización de los segmentos genéticos víricos se podían transmitir al ser humano e infectarlo.

nes que habían sufrido reordenamientos genéticos a partir de un cerdo coinfectado por el virus de pato H5N1 y el virus humano H3N2, y el virus resultante era capaz de infectar al ser humano (figura 60-5).

Se ha postulado que esta reorganización constituye el origen de las cepas patógenas para el ser humano. A causa de la elevada densidad de población y la proximidad entre personas, cerdos, pollos y patos, se cree que China constituye el

TABLA 60-2. Pandemias de gripe resultantes de cambios antigénicos

Año de la pandemia	Subtipo de influenza A
1918	$H_{SW}N1$; probable cepa de gripe porcina
1947	H1N1
1957	H2N2; cepa de gripe asiática
1968	H3N2; cepa de gripe de Hong Kong
1977	H1N1

caldo de cultivo de los nuevos virus reorganizados, y el origen de muchas de las cepas pandémicas del virus de la gripe. En 1997 se aisló una cepa de un virus de gripe aviar (H5N1) en, al menos, 18 personas que provocó la muerte a 6 de ellas. En el año 2003 se ha registrado un brote semejante al anterior. Aunque el número de personas infectadas fue relativamente bajo, el virus H5N1 era peculiar debido a que no procedía de una reorganización genómica, se caracterizaba por una notable virulencia, y se transmitía de manera directa de las aves al ser humano. La gripe aviar se transmite a través de las heces de ave y no de una persona a otra. Los brotes de gripe aviar exigen la destrucción de todos los animales posiblemente infectados, como los 1,6 millones de pollos en Hong Kong, con el fin de eliminar el posible origen del virus. La posible combinación de un virus aviar híbrido con un virus de la gripe humano que pudiera dar lugar a una pandemia constituye un motivo de preocupación.

Los cambios antigénicos menores resultantes de la mutación de los genes HA y NA se denominan **variaciones genéticas.** Este proceso sucede cada 2 a 3 años y provoca brotes locales de infecciones por los virus de la gripe A y B. Los cambios antigénicos mayores **(cambios antigénicos)** se deben a la reorganización de los genomas de distintas cepas, incluyendo cepas animales. *Este proceso solamente sucede con el virus de la gripe A.* A menudo, estos cambios aparecen relacionados con la aparición de pandemias.

Los cambios antigénicos son infrecuentes, pero sus consecuencias pueden ser devastadoras (tabla 60-2). Por ejemplo, un virus de la gripe A frecuente en 1947 era el subtipo H1N1. En 1957 se produjo un cambio en ambos antígenos que dio lugar a un subtipo H2N2. En 1968 apareció el H3N2, y en 1977 el H1N1. La reaparición del H1N1 puso en peligro de padecer la enfermedad a los sujetos de edad inferior a 30 años. La exposición previa y una respuesta de anticuerpos de memoria confirieron protección a los miembros de la población de más de 30 años. *Al contrario que el virus de la gripe A, el virus de la gripe B es predominantemente un virus humano y no sufre cambios antigénicos.*

La naturaleza antigénica cambiante del virus de la gripe garantiza el mantenimiento de una gran proporción de personas inmunológicamente desprotegidas y vulnerables (especialmente niños) en la población (cuadro 60-3). El brote de gripe se puede identificar rápidamente por un elevado absentismo escolar y laboral, y por el número de visitas a urgencias. En los climas templados se producen brotes anuales de gripe durante el invierno. Afortunadamente el virus de la gripe solamente permanece en una comunidad durante períodos breves (4-6 semanas).

CUADRO 60-3. Epidemiología de los virus de la gripe A y B

Factores de la enfermedad/virales:
- El virus posee un gran virión con envoltura que se inactiva con facilidad por la sequedad, el pH ácido y los detegentes
- El genoma segmentado facilita los grandes cambios genéticos, especialmente en las proteínas HA y NA
- El virus de la gripe A infecta a muchas especies de vertebrados, incluidos otros mamíferos y aves
- La coinfección con cepas animales y humanas de virus de la gripe puede generar cepas virales muy diferentes por reordenación genética
- La transmisión del virus acostumbra a preceder a los síntomas

Transmisión:
- El virus se contagia por inhalación de pequeñas gotas respiratorias expulsadas al hablar, respirar y toser
- El virus se desarrolla bien en atmósferas frescas y poco húmedas (p. ej., temporada de calefacción en invierno)
- Los niños en edad escolar lo difunden ampliamente

¿Quién corre riesgos?:
- Individuos seronegativos
  - Adultos: «síndrome gripal» clásico
  - Niños: infecciones asintomáticas a graves de las vías respiratorias
- Grupos de alto riesgo: ancianos, individuos ¡nmunocomprometidos e individuos que padecen problemas respiratorios o cardíacos (incluidos asmáticos y fumadores)

Geografía/estación:
- Aparece en todo el mundo: las epidemias son locales; l; s pandemias son mundiales
- La enfermedad es más frecuente en invierno

Métodos de control:
- Amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir están aprobados para la profilaxis o el tratamiento precoz
- Las vacunas muertas contienen las cepas del virus de la gripe A y B previstas para el año

La infección de la gripe se extiende rápidamente a través de las pequeñas gotitas respiratorias expulsadas al hablar, respirar y toser. El virus también puede sobrevivir en las superficies inertes incluso durante un día.

La población más vulnerable son los niños, y los que están en edad escolar son los que tienen más probabilidades de extenderla. La fase infecciosa precede a la aparición de los síntomas y dura mucho tiempo, especialmente niños. Los niños, las personas inmunodeprimidas (entre ellas, mujeres embarazadas), los ancianos y los individuos con problemas cardíacos y pulmonares (como los fumadores) son los que corren un mayor riesgo de padecer un cuadro grave, neumonía u otras complicaciones de la infección. Más del 90% de las muertes se dan en pacientes mayores de 65 años.

Se lleva a cabo un control exhaustivo de los brotes de gripe A y B con el propósito de identificar las cepas nuevas que

CUADRO 60-4. Resúmenes clínicos

Gripe A: una mujer de 70 años presenta fiebre de inicio súbito acompañada de cefalea, mialgias, irritación de garganta y tos no productiva. La enfermedad progresa a neumonía con participación bacteriana. La paciente no ha recibido recientemente ninguna vacuna frente al virus de la gripe A. Se administra amantadina o un inhibidor de la neuraminidasa al esposo de la anciana.

se deberían incluir en las nuevas vacunas. La prevalencia de una cepa concreta de los virus de la gripe A y B varía cada año y refleja la desprotección inmunológica concreta de una población en ese momento. La vigilancia también se extiende a las poblaciones animales a causa de la posible presencia de cepas animales recombinantes de virus de la gripe A que pueden provocar pandemias humanas.

Enfermedades clínicas (cuadro 60-4)

Dependiendo del grado de inmunidad a la cepa del virus infectante y de otros factores, la infección puede ser desde asintomática hasta grave. Los pacientes con alguna enfermedad cardíaca respiratoria subyacente, los individuos con alguna deficiencia inmunitaria (incluso la asociada a la gestación) y los fumadores son más propensos a padecer un cuadro grave.

Tras un período de incubación de 1 a 4 días, el «síndrome gripal» empieza con un breve pródromo de malestar y cefalea que dura unas horas. El pródromo va seguido por la aparición súbita de fiebre, escalofríos, mialgias intensas, pérdida de apetito y habitualmente una tos no productiva. La fiebre se mantiene a lo largo de un período comprendido entre 3 y 8 días, y a menos que se produzca alguna complicación, la recuperación se completa en el plazo de 7 a 10 días. La gripe en niños pequeños se parece a otras infecciones graves de las vías respiratorias, y provoca bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, otitis media, vómitos, y dolor abdominal en los niños menores de 3 años y con una frecuencia menor, convulsiones febriles (tabla 60-3). Entre las complicaciones de la gripe se encuentra la neumonía bacteriana, miositis y síndrome de Reye. El sistema nervioso central también puede estar afectado. La enfermedad provocada por el virus de la gripe B es parecida a la enfermedad asociada al virus de la gripe A.

El virus de la gripe puede causar directamente una neumonía, aunque es más frecuente que favorezca una infección bacteriana secundaria que provoca bronquitis o neumonía. Los daños tisulares provocados por una infección progresiva de virus de la gripe en los alvéolos pueden ser extensos, lo que acaba provocando hipoxia y neumonía bilateral. Las infecciones bilaterales secundarias acostumbran a deberse a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*. Normalmente estas infecciones generan esputo que suele tornarse purulento.

TABLA 60-3. Enfermedades provocadas por infección por virus de la gripe

Enfermedad	Síntomas
Infección aguda gripal en adultos	Aparición rápida de fiebre, malestar, mialgias, faringitis y tos no productiva
Infección aguda gripal en niños	Enfermedad aguda similar a la de los adultos pero con fiebre elevada, síntomas del tubo digestivo (dolor abdominal, vómitos), otitis media, miositis y más frecuentemente laringotraqueobronquitis
Complicaciones de la infección por virus de la gripe	Neumonía vírica primaria Neumonía bacteriana secundaria Miositis y afectación cardíaca Síntomas neurológicos: Síndrome de Guillain-Barré Encefalopatía Encefalitis Síndrome de Reye

A pesar de que generalmente la infección se limita al pulmón, algunas cepas de virus de la gripe pueden diseminarse a otros órganos en ciertos individuos. Por ejemplo, en los niños puede aparecer miositis (inflamación del músculo). La encefalopatía, aunque es rara, puede acompañar a un cuadro de gripe y puede ser mortal. La encefalitis posgripal aparece 2 a 3 semanas después de la resolución de la gripe. Va unida a síntomas de inflamación y rara vez es mortal.

El síndrome de Reye es una encefalitis aguda que afecta a los niños y aparece con posterioridad a diversas infecciones víricas febriles agudas, como la varicela y los cuadros provocados por los virus de la gripe A y B. Los niños tratados con salicilatos (aspirina) corren un riesgo mayor de padecer este síndrome. Además de la encefalopatía, hay una disfunción hepática. La tasa de mortalidad puede llegar a alcanzar el 40%.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la gripe suele basarse en los síntomas característicos, la estación, y la presencia del virus en la comunidad. Las pruebas de laboratorio que distinguen el virus de la gripe de otros virus respiratorios e identifican subtipo y cepa confirman el diagnóstico (tabla 60-4).

Los virus de la gripe se obtienen de secreciones respiratorias. Generalmente el virus se aisla en cultivos celulares primarios de riñon de mono o en la estirpe celular de riñon canino Madin-Darby. A menudo, resulta difícil distinguir los efectos citopatológicos inespecíficos, aunque ya se pueden detectar a los 2 días (media de 4 días). Antes de que aparezcan los efectos citopatológicos, la adición de hematíes de cobaya puede poner de manifiesto la hemadsorción (la adhesión de estos hematíes a célu-

TABLA 60-4. Diagnóstico de laboratorio de la infección por virus de la gripe A

Prueba	Detección
Cultivo celular en células primarias de riñon de mono o células Madin-Darby de riñon canino	Presencia del virus; efectos citopatológicos limitados
Hemadsorción sobre las células infectadas	Presencia de proteína HA sobre la superficie celular
Hemaglutinación	Presencia del virus en las secrecioness
Inhibición de la hemaglutinación	Tipo y cepa del virus de la gripe o especificidad de los anticuerpos
Inhibición de la hemadsorción con anticuerpos	Identificación de tipo y cepa del virus de la gripe
Inmunofluorescencia, ELISA	Antígenos del virus de la gripe en las secreciones respiratorias o cultivo de tejido
Serología: inhibición de la hemaglutinación, inhibición de la hemadsorción, ELISA, inmunofluorescencia, fijación de complemento	Seroepidemiologfa
Genómicas: PCR-TI	Identificación del tipo y cepa del virus de la gripe implicado

ELISA, inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas.

las infectadas que expresan HA) (véase ñgura 51-5). La adición de medios que contienen virus de la gripe a hematíes estimula la formación de un agregado gelatinoso debido a la **hemaglutinación.** Sin embargo la hemaglutinación y hemadsorción no son específicas de los virus de la gripe; los virus paragripales y otros también presentan esta capacidad.

Las técnicas más rápidas son capaces de detectar e identificar el genoma o los antígenos del virus de la gripe. Las pruebas antigénicas rápidas pueden detectar y distinguir el virus de la gripe A del B en un plazo inferior a 30 minutos. La reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa que utiliza cebadores genéricos de estos virus, se emplea para detectar y diferenciar ambos virus, y los cebadores dotados de una mayor especificidad se pueden aplicar para distinguir las distintas cepas, como H1N1. Los enzimoinmunoanálisis o los métodos de inmunofluorescencia se usan para detectar la presencia de antígeno vírico en células exfoliadas, secreciones respiratorias, o cultivos celulares, y poseen una mayor sensibilidad. La inmunofluorescencia, o la inhibición de la hemadsorpción o hemaglutinación (inhibición de la hemaglutinación [IH]) con anticuerpos específicos (véase capítulo 51) también son capaces de detectar y diferenciar las distintas cepas del virus de la gripe. Los estudios de laboratorio se emplean fundamentalmente con fines epidemiológicos.

Tratamiento, prevención y control

Se gastan cientos de millones de dólares en paracetamol, antihistamínicos y otros fármacos similares para aliviar los síntomas de la gripe. El fármaco antivírico **amantadina** y su análogo **rimantadina** inhiben una fase del proceso de pérdida de la envoltura del virus de la gripe A, pero no afectan a los virus de la gripe B ni C. El objetivo de su actividad es la proteína M_2. Tanto **zanamivir** como **oseltamivir** inhiben a los virus de la gripe A y B como inhibidores enzimáticos de la neuraminidasa. En ausencia de esta enzima, la hemaglutinina del virus se une al ácido siálico de otras partículas víricas para formar grumos, impidiendo así la liberación del virus. Zanamivir se inhala, mientras que oseltamivir se administra por vía oral en forma de comprimido. Estos fármacos son eficaces para la profilaxis y el tratamiento durante las primeras 24 a 48 horas tras el inicio de la infección por el virus de la gripe A. El tratamiento no puede impedir las posteriores fases inmunopatógenas de la enfermedad inducidas por el organismo anfitrión.

La transmisión aérea del virus de la gripe es casi imposible de limitar. Sin embargo, la mejor forma de controlar el virus consiste en la vacunación. La inmunización natural es el resultado de una exposición previa y confiere una protección de duración prolongada. La administración na vacuna de virus muertos que contenga las «cepas del año» y la profilaxis con fármacos antivíricos también pueden impedir la infección.

Cada año se prepara una vacuna basada en virus muertos (inactivados con formol). Las vacunas con virus enteros muertos se preparan a partir de virus cultivados en huevos embrionados que después se inactivan químicamente. También existen preparaciones de viriones tratados con detergentes y extractos de virus que contienen HA y NA. Lo ideal es que la vacuna incorpore antígenos de las cepas de los virus de la gripe A y B que serán prevalentes en la comunidad durante el invierno siguiente. Por ejemplo, la vacuna prevalente de gripe utilizada en 1992 y 1993 estaba formada por cepas de virus tipo A/Texas/91 (H1N1), tipo A/Pekín/89 (H3N2), y tipo B/Panamá/90. La vacuna se recomienda de forma rutinaria en las personas mayores de 50 años, los profesionales sanitarios, las embarazadas que se encontrarán en el segundo o tercer trimestre durante la estación de máxima incidencia de esta enfermedad, los individuos aquejados de una cardiopatía pulmonar crónica y otros sujetos. Las personas con alergia al huevo no deben recibir esta vacuna.

Asimismo, se ha comercializado una vacuna viva que se administra en forma de pulverizador nasal. La vacuna trivalente se compone de híbridos de los segmentos génicos HA y NA de distintas cepas del virus de la gripe con un virus donante maestro que se ha adaptado a un crecimiento óptimo a 25 °C. Esta vacuna provoca una protección más natural que comprende respuestas celulares, humorales y de inmunoglobulina (Ig) A secretora mucosa. En la actualidad, se recomienda la administración de esta vacuna en sujetos de edades comprendidas entre 5 y 50 años.

SO CLÍNICO Y PREGUNTAS

A finales de diciembre, un joven de 22 años experimentó súbitamente cefalea, m¡algias, malestar, tos seca y fiebre. En pocas palabras, se encontraba «fatal». Al cabo de un par de días tenía irritación de garganta, la tos había empeorado y empezaba a padecer náuseas y vómitos. Algunos otros miembros de su familia habían tenido síntomas similares durante las dos semanas anteriores.

1. Además del virus de la gripe, ¿qué otros agentes podrían provocar síntomas similares (diagnóstico diferencial)?
2. ¿Cómo se confirmaría el diagnóstico de gripe?
3. La amantadina es eficaz frente a la gripe. ¿Cuál es su mecanismo de acción? ¿Sería eficaz para este paciente? ¿Y para los miembros de la familia o contactos no infectados?
4. ¿Cuándo era contagioso este paciente, y cómo se transmitió el virus?
5. ¿Qué miembros de la familia corrían mayor riesgo de padecer una enfermedad grave, y por qué?
6. ¿Por qué es tan difícil de controlar el virus de la gripe, incluso cuando existe un programa nacional de vacunación?

Bibliografía

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Cox NJ, Subbarao K: Global epidemiology of influenza: Past and present, Amiu Rev *Med* 51:407-421,2000.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Hay AJ et al: Influenza viruses. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology*, ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Helenius A: Unpacking the incoming influenza virus, *Cell* 69:577-578,1992.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fíelds virology*, ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Laver WG, Bischofberger N, Webster RG: Disarming flu viruses, SciAm280:78-87, 1999.

Laver WG, Bischofberger N, Webster RG: The origin and control of pandemic influenza, *Perspect Biol Med*43:173-192, 2000.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, San Diego, 2002, Academic Press.

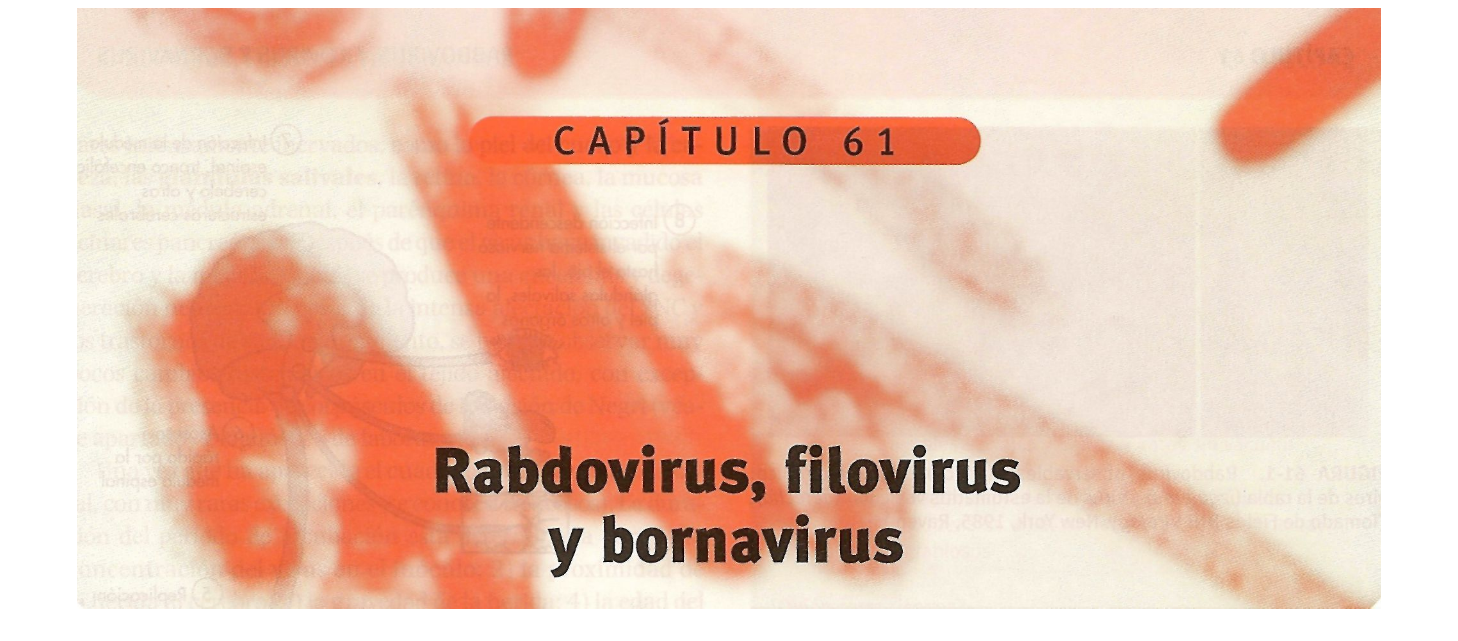
Stuart-Harris C: The epidemiology and prevention of influenza, *AmScí* 69:166-172,1981.

Webster RG: Predictions for future human influenza pandemics, *J Infecí Dís* 176(suppl 1):S14-S19, 1997.

Webster RG et al: Evolution and ecology of influenza viruses, *MicrobiolRev* 56:152-179,1992.

Página web

National Institute of Allery and Infectious Disease: Influenza fact sheet: Available at www.niaid.nih.gov/publications/flu.htm



CAPÍTULO 61

Rabdovirus, filovirus y bornavirus

Los miembros de la familia Rhabdoviridae (de la palabra griega *rhabdos,* que significa «bastón») contienen patógenos para gran diversidad de mamíferos, peces, aves y plantas. La familia incluye *Vesiculovirus* (virus de la estomatitis vesicular [VSV]), *Lyssavirus* (virus de la rabia y seudorrabia), un género sin denominar que constituye el grupo de los rabdovirus vegetales, y otros rabdovirus sin agrupar que afectan a mamíferos, aves, peces y artrópodos.

El **virus de la rabia** es el patógeno más significativo de los rabdovirus. Hasta que Louis Pasteur desarrolló la vacuna inactivada de la rabia, la mordedura de un perro «rabioso» siempre provocaba los síntomas característicos de la **hidrofobia** y una muerte segura.

Fisiologjja,jestroíiEfto3ra y replfaslén

Los rabdovirus son virus simples que solamente codifican cinco proteínas en un **virión con envoltura en forma de bala,** de un diámetro de 5 0 a 9 5 nm y una longitud de 13 0 a 380 nm (cuadro 61-1; figura 61-1). Una serie de puntas compuestas por un trímero de una glucoproteína (G) recubre la superficie del virus. La proteína de adhesión vírica, la proteína G, provoca la aparición de anticuerpos neutralizantes. La proteína G del virus de la estomatitis vesicular es una glucoproteína sencilla a la que se une un glucano por medio de un enlace N. Esta proteína G se ha utilizado como prototipo para el estudio del procesamiento de las glucoproteínas eucariotas.

Dentro de la envoltura, la **nucleocápside helicoidal** está enrollada de manera simétrica en una estructura cilindrica, lo que le confiere un aspecto estriado (véase figura 61 -1). La nucleocápside se compone de una molécula de ARN (ácido ribonucleico) **monocatenario de sentido negativo** de aproximadamente 12.000 bases, la nucleoproteína (N), y las proteínas grande (L) y no estructural (NS). La proteína de la matriz (M) se encuentra entre la envoltura y la nucleocápside. La proteína N es la principal proteína estructural del virus. Protege al ARN frente a la digestión por la ribonucleasa y mantiene la molécula de ARN en una configuración aceptable para la transcripción. Las proteínas L y NS constituyen la polimerasa de ARN dependiente de ARN.

El ciclo de replicación del VSV es el prototipo de los rabdovirus y otros virus de ARN de cadena negativa (véase figura 6-14). La proteína vírica G se une a la célula anfitriona y se internaliza por endocitosis. La envoltura vírica se une a la membrana del endosoma tras la acidificación de la vesícula. Este proceso de pérdida de envoltura libera la nucleocápside, la cual se dirige al citoplasma, donde tiene lugar el proceso de replicación.

La polimerasa de ARN dependiente de ARN unida a la nucleocápside transcribe el ARN del genoma vírico, produciendo cinco ARN mensajeros individuales (ARNm). Estos ARNm se traducen en cinco proteínas víricas. El ARN del genoma vírico también se transcribe en un molde de ARN de longitud completa y sentido positivo, que se utiliza para dar lugar a nuevos genomas. La proteína G es sintetizada por ribosomas unidos a la membrana y posteriormente es procesada por el aparato de Golgi, y alcanza la superficie celular al ser transportada en vesículas de membrana. La proteína M se asocia a las membranas modificadas por la proteína G.

El ensamblaje del virión se realiza en dos fases: 1) ensamblaje de la nucleocápside en el citoplasma, y 2) envoltura y liberación a través de la membrana plasmática celular. El genoma se une a la proteína N y después con las proteínas polimerasas L y NS para formar la nucleocápside. La asociación de la nucleocápside a la proteína M en la membrana plasmática hace que se enrolle para adquirir su forma condensada. A continuación, el virus abandona la célula por gemación a través de la membrana plasmática y se desprende cuando la nucleocápside ha adquirido su envoltura completa. En la mayoría de los rabdovirus, tras la infección tienen lugar procesos de muerte y lisis celulares, con la importante excepción del virus de la rabia, que produce poco daño celular apreciable.



FIGURA 61-1. Rabdovirus observables al microscopio electrónico: virus de la rabia *(izquierda)* y virus de la estomatitis vesicular *(derecha).* (Tomado de Fields BN: *Virology.* New York, 1985, Raven.)

CUADRO 61-1. Características propias de los rabdovirus

- Virus en forma de proyectil, con envoltura, con ARN monocatenario negativo que codifica cinco proteínas
- Prototipo de la replicación de los virus de cadena negativa con envoltura
- Replicación en el citoplasma

CUADRO 61-2. Mecanismos patogénicos del virus de la rabia

- La rabia suele transmitirse con la saliva y se adquiere por mordedura de un animal rabioso
- El virus de la rabia **no es muy citolítico** y parece permanecer unido a la célula
- El virus se multiplica en la musculatura en el sitio de la mordedura, con una sintomatología mínima o inexistente *(fase de incubación)*
- La duración de la fase de incubación está determinada por la dosis infecciosa y la proximidad del lugar de la infección al sistema nervioso central (SNC) y al cerebro
- Al cabo de semanas o meses, el virus infecta los nervios periféricos y asciende por el SNC hasta alcanzar el cerebro *(fase prodrómica)*
- La infección del cerebro provoca unos síntomas característicos, coma y muerte *(fase neurológica)*
- Durante la fase neurológica el virus se extiende hasta las glándulas, la piel y otras partes del organismo, incluidas las glándulas salivales, desde donde se transmite
- La infección de la rabia no provoca la respuesta humoral hasta las fases finales de la enfermedad cuando el virus ya se ha diseminado desde el SNC hacia otras partes
- **Los anticuerpos pueden inhibir la progresión del virus y la enfermedad**
- El período de incubación prolongado permite una **vacunación activa como tratamiento poscontagio**

Patogenia e inmunidad

Sólo se describirá la patogenia de la infección por el virus de la rabia (cuadro 61-2). La infección por el virus la rabia suele ser consecuencia de la mordedura de un animal rabioso. En el animal, la infección por el virus de la rabia provoca la secreción del virus a través de su saliva y un comportamiento agresivo (perro «rabioso»), lo que a su vez facilita la transmisión del virus. También se puede transmitir por inhalación de virus suspendido en el aire (como puede ocurrir en las cuevas), en tejidos trasplantados infectados (p. ej., córnea) y por inoculación a través de membranas mucosas intactas.

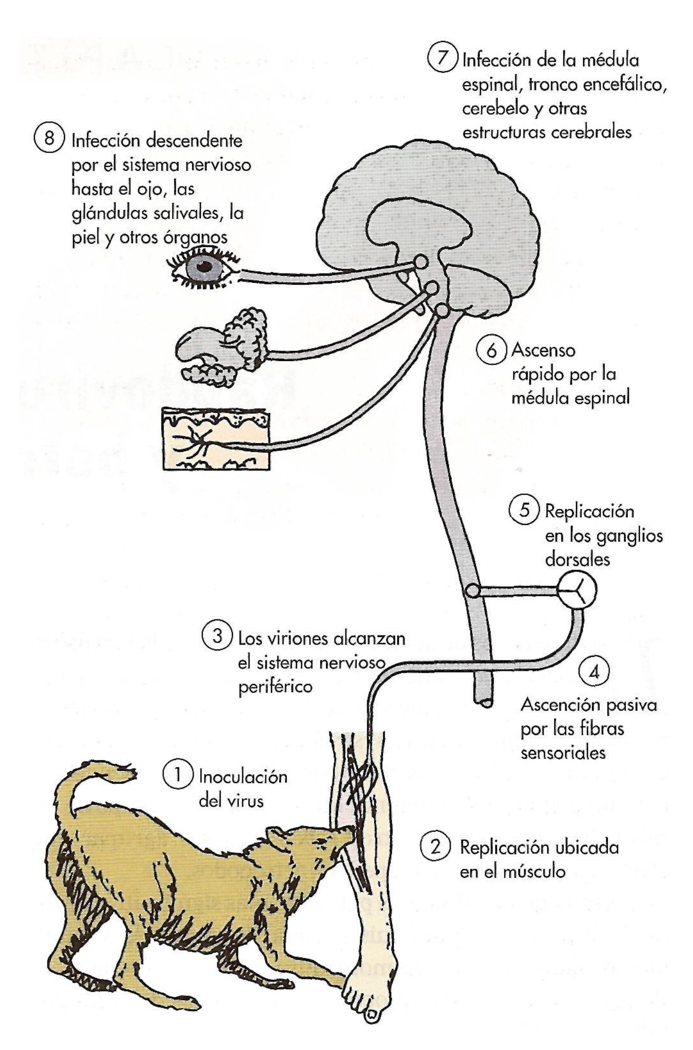


FIGURA 61-2. Patogenia de la infección por el virus de la rabia. Las fases describen la secuencia de los acontecimientos. (Modificado de Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.)

El virus puede infectar directamente las terminaciones nerviosas uniéndose a los receptores colinérgicos nicotínicos o de gangliósidos localizados en las neuronas o el músculo del punto de inoculación. El virus permanece en ese lugar durante días o meses (figura 61-2), antes de progresar hasta alcanzar el sistema nervioso central (SNC). El virus de la rabia progresa por transporte axoplásmico retrógrado hacia los ganglios raquídeos dorsales y la médula espinal. Cuando el virus logra acceder a la médula espinal, el cerebro se infecta con rapidez. Las áreas afectadas son el hipocampo, el tronco encefálico, las células ganglionares de los núcleos de la protuberancia y las células de Purkinje del cerebelo. A continuación, el virus se disemina desde el SNC a través de las neuronas aferentes hacia lu-

gares intensamente inervados, como la piel del cuello y la cabeza, las **glándulas salivales,** la retina, la córnea, la mucosa nasal, la médula adrenal, el parénquima renal y las células acinares pancreáticas. Después de que el virus haya invadido el cerebro y la médula espinal se produce una encefalitis y degeneración neuronal. A pesar de la intensa afectación del SNC y los trastornos de su funcionamiento, se pueden observar muy pocos cambios histológicos en el tejido afectado, con excepción de la presencia de corpúsculos de inclusión de Negri (véase apartado «Diagnóstico de laboratorio»).

Una vez que ha aparecido el cuadro clínico, la rabia es mortal, con muy raras excepciones (se conocen tres casos). La duración del período de incubación está determinada por: 1) la concentración del virus en el inoculo; 2) la proximidad de la herida al cerebro; 3) la gravedad de la herida; 4) la edad del organismo anfitrión, y 5) el estado de su sistema inmunitario.

Al contrario que otros síndromes de encefalitis víricas, la rabia rara vez origina lesiones inflamatorias. Los anticuerpos neutralizantes no aparecen hasta que el cuadro clínico ya está bien establecido. Se libera una cantidad muy pequeña de antígeno y es probable que la infección se mantenga oculta a la respuesta inmunitaria. La inmunidad celular parece desempeñar una función minoritaria o nula en la protección frente a la infección por el virus de la rabia.

Los anticuerpos pueden impedir la diseminación del virus hacia el SNC y el cerebro cuando se administran o se generan durante el período de incubación. *Habitualmente el período de incubación es lo suficientemente largo para permitir la generación de una respuesta protectora y terapéutica de anticuerpos si se aplica una inmunización activa con la vacuna ínactivada de la rabia.*

CUADRO 61-3. Epidemiología del virus de la rabia

Factores de ta enfermedad/víricos:
El virus provoca un comportamiento agresivo en los animales, lo que facilita su diseminación
La enfermedad tiene un período de incubación asintomático muy prolongado

Transmisión:
Zoonosis:
Reservorio: animales salvajes
Vectores: animales salvajes y perros y gatos sin vacunar
Fuente del virus:
Principal: saliva en la mordedura de un animal rabioso
Secundaría: suspensión en el aire en cuevas en las que hay murciélagos rabiosos

¿Quién corre riesgos?:
Veterinarios y cuidadores de animales
Personas mordidas por un animal rabioso
Habitantes de países sin programas de vacunación de animales domésticos

Geografía/estación:
El virus se encuentra en todo el mundo excepto en ciertas islas
No hay incidencia estacional

Métodos de control:
Existe un programa de vacunación disponible para animales domésticos
Existen vacunas para la población de riesgo
Se han realizado programas de vacunación para controlar la rabia en mamíferos de bosque

Epidemiología

La rabia es una **zoonosis clásica,** transmitida de los animales al ser humano (cuadro 61-3). Es endémica en diversos animales de todo el mundo, excepto en Australia. La rabia se mantiene y se transmite de dos formas: la rabia urbana, en la que el principal transmisor es el perro, y la rabia salvaje (de los bosques), transmitida principalmente por varios animales salvajes. En EE.UU., la rabia es más frecuente en los gatos porque no están vacunados. Las partículas transportadas por el aire que contienen virus, las mordeduras y los arañazos provocados por murciélagos infectados también contribuyen a la diseminación de la enfermedad. Sin embargo, el principal reservorio de la rabia en todo el mundo es el perro. En Sudamérica y en Asia esta característica es un problema debido a la existencia de una población abundante de perros callejeros no vacunados y la ausencia de programas de control frente a la rabia. Estos dos factores son los responsables de miles de casos anuales de rabia en perros en esos países.

Gracias al excelente programa de vacunación introducido en EE.UU., en este país la mayoría de casos de rabia corresponde a la rabia salvaje. Las estadísticas de rabia en los animales son recogidas por los *Centersfor Disease Control and Prevention* estadounidenses, que en 1999 registraron más de 8000 casos documentados de rabia en mapaches, mofetas, murciélagos y animales de granja, además de perros y gatos (figura 61-3). Los tejones y los zorros también son importantes transmisores de la rabia en Europa occidental. En Sudamérica, los murciélagos vampiros transmiten la rabia al ganado vacuno, lo que provoca pérdidas de millones de dólares cada año.

La distribución de la rabia humana refleja la de los casos en animales de cada país. Se estima que la rabia ocasiona entre 40.000 y hasta 70.000 muertes anuales en todo el planeta, y al menos 25.000 de ellas producen en la India, donde el virus es transmitido a través de perros infectados en el 96% de los casos. En Sudamérica, los casos de rabia humana son principalmente el resultado del contacto con perros rabiosos de zonas urbanas. En Indonesia, un brote de más de 200 casos de rabia humana registrado en el año 1999 obligó a sacrificar más de 40.000 perros en las islas. La incidencia de la rabia humana en EE.UU. es aproximadamente de un caso al año gracias a la eficacia de los programas de vacunación de los perros y al limitado contacto del ser humano con mofetas, mapaches y murciélagos. Desde 1990, los casos de rabia en el ser humano en dicho país se han producido a través de murciélagos infectados por el virus.

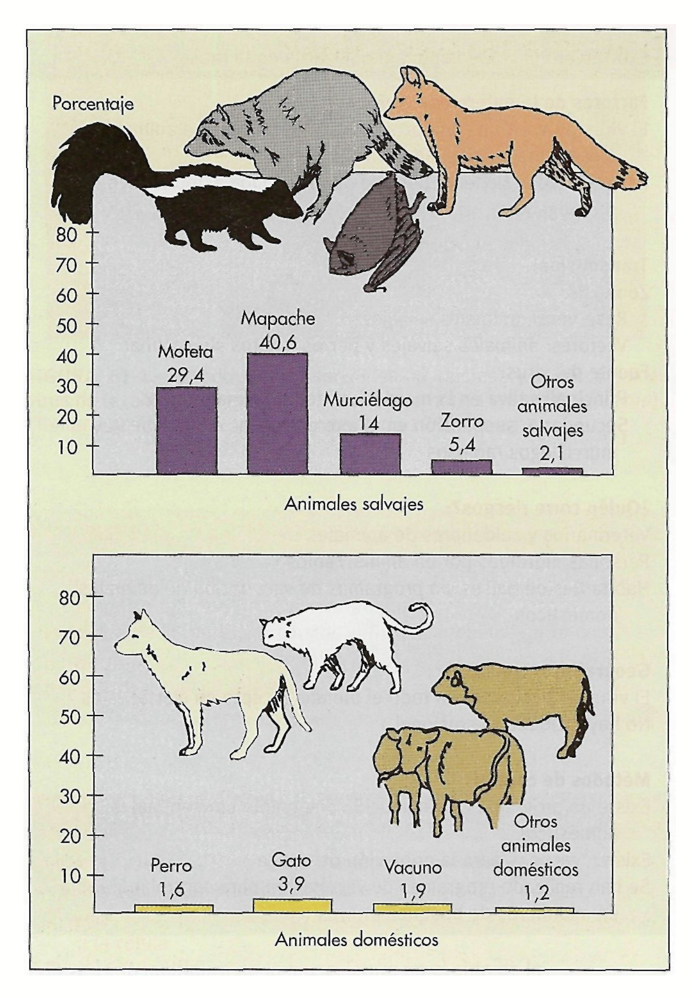


FIGURA 61-3. Distribución de la rabia animal en EE.UU., 1999. Los porcentajes se refieren al número total de casos de rabia animal. (Datos tomados de Krebs JW et *al.JAVMA* 217:1799-1811, 2000.)

La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 10 millones de personas reciben cada año un tratamiento tras la exposición a animales sospechosos de infección por este patógeno.

Enfermedades clínicas (cuadro 61-4)

La rabia es casi siempre mortal a menos que se trate mediante vacunas. Tras un período de incubación largo, aunque sumamente variable, sigue una fase prodrómica de rabia (tabla 61 -1). El paciente presenta síntomas como fiebre, malestar, cefalea, dolor o parestesia (picores) en el lugar donde tuvo lugar la mordedura, síntomas gastrointestinales, fatiga y anorexia. El pródromo acostumbra a durar de 2 a 10 días, después de los cuales aparecen los síntomas neurológicos específicos de la rabia. El síntoma más característico de la rabia, la **hidrofobia,** aparece en una proporción comprendida entre el 20% y el 50% de los pacientes. Está provocado por el dolor que se asocia a los intentos del pa-

CUADRO 61-4. Resúmenes clínicos

Rabia: se encontró un murciélago volando en et dormitorio de una niña de 3 años. Aparentemente, el murciélago había permanecido en la habitación durante toda la noche. No se observó ningún Indicio de herida por mordedura ni de contacto, de modo que se capturó y liberó al animal. Tres semanas después, la niña presentó un cambio de comportamiento y se mostró irritada y agitada. En poco tiempo se mostró confusa e incontrolable, revolcándose y siendo incapaz de controlar sus secreciones. Finalmente entró en estado comatoso y falleció debido a una parada cardiorrespiratoria

TABLA 61-1. Progresión de la enfermedad de la rabia

Fase de la enfermedad	Síntomas	Tiempo (días)	Estado vírico	Estado inmunológico
Fase de incubación	Asintomática	60-365 días tras la mordedura	Título bajo, virus en el músculo	—
Fase prodrómica	Fiebre, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, cefalea, letargía, dolor en el lugar de la mordedura	2-10	Título bajo, virus en SNC y cerebro	
Fase neurológica	Hidrofobia, espasmos faríngeos, hiperactividad, ansiedad, depresión Síntomas de SNC: parálisis, descoordinación, confusión, delirio	2-7	Título elevado, virus en el cerebro y otros puntos	Anticuerpos detectables en suero y SNC
Coma	Coma: paro cardíaco, hipotensión, hipoventilación, infecciones secundarias	0-14	Título elevado, virus en el cerebro y otros puntos	
Muerte				

SNC, sistema nervioso central.

ciente para tragar agua. Durante esta fase neurológica también son frecuentes las convulsiones generalizadas, la desorientación y las alucinaciones. Entre un 15% y un 60% de los pacientes el único síntoma de rabia que presentan es una parálisis. La parálisis puede originar insuficiencia respiratoria.

El paciente entra en coma tras la fase neurológica, la cual se prolonga a lo largo de 2 a 10 días. Esta fase prácticamente siempre provoca la muerte como consecuencia de las complicaciones neurológicas y pulmonares.

Diagnóstico de laboratorio

La aparición de síntomas neurológicos en un individuo que ha sido mordido por un animal acostumbra a confirmar el diagnóstico de rabia. No obstante, **los indicios de la infección, incluidos los síntomas y la detección de los anticuerpos, no aparecen hasta que es demasiado tarde para intervenir.** Normalmente se efectúan análisis de laboratorio para confirmar el diagnóstico y determinar si un sujeto o animal sospechoso presenta rabia *(post-mortem).*

El diagnóstico de la rabia se realiza mediante la detección del antígeno vírico en el SNC o la piel, el aislamiento del virus, la detección del genoma y los resultados serológicos. El hallazgo diagnóstico distintivo han sido cuerpos de inclusión intracitoplásmicos consistentes en agregados de nucleocápsides víricas **(corpúsculos de Negri)** en las neuronas afectadas (figura 51-3). A pesar de que su detección confirma el diagnóstico de infección por el virus de la rabia, los corpúsculos de Negri solamente se observan del 70% al 90% del tejido cerebral de individuos infectados.

La detección del antígeno utilizando técnicas de inmunofluorescencia directa o la detección del genoma mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI) es una prueba relativamente rápida y sensible y constituyen en la actualidad los métodos de elección para el diagnóstico de la rabia. Las muestras de saliva, suero, líquido raquídeo, material de biopsia cutánea de la nuca, material de biopsia cerebral o de autopsia y frotis de impresión de células epiteliales corneales son las muestras que suelen examinarse.

El virus de la rabia también se puede cultivar en cultivos celulares o en ratones lactantes, en los que se inocula en el cerebro. Los cultivos celulares o tejidos cerebrales inoculados se examinan posteriormente por inmunofluorescencia directa.

Los títulos de anticuerpos de rabia en el suero y en el líquido cefalorraquídeo se determinan habitualmente mediante un inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas (ELISA) o un análisis rápido de inhibición de la fluorescencia. Sin embargo, normalmente no se detectan anticuerpos hasta una fase avanzada de la enfermedad.

Tratamiento y profilaxis

La rabia clínica casi siempre es mortal a menos que se trate. Una vez que han aparecido los síntomas, aparte de un tratamiento de apoyo poco más se puede hacer.

La profilaxis posterior a la exposición es la única medida posible para evitar un cuadro clínico manifiesto en el individuo afectado. A pesar de que los casos de rabia humana son infrecuentes, sólo en EE.UU. aproximadamente 20.000 individuos reciben cada año profilaxis antirrábica. Esta profilaxis se debe iniciar en cualquier individuo que se haya expuesto, por mordedura o por contaminación de una herida abierta o membrana mucosa, a la saliva o tejido cerebral de un animal sospechoso de estar infectado con el virus, a menos que se analice al animal y se demuestre que no presenta la infección.

La primera medida protectora es el tratamiento local de la herida. La herida se debe lavar inmediatamente con agua y jabón o cualquier otra sustancia que inactive al virus. El comité de expertos sobre la rabia de la Organización Mundial de la Salud también recomienda instilar suero antirrábico alrededor de la herida.

A continuación se recomienda la administración de la vacuna, combinada con la administración de una dosis de inmunoglobulina antirrábica humana (IGARH) o suero antirrábico equino. La inmunización pasiva con IGARH solamente proporciona anticuerpos hasta que el paciente produce sus propios anticuerpos como respuesta a la vacuna. A continuación se administra una serie de cinco vacunas en el transcurso de un mes. El curso lento de la rabia permite que se origine una inmunidad activa a tiempo para proporcionar la protección necesaria.

La vacuna de la rabia contiene virus muertos y se prepara por inactivación química de tejido de células diploides humanas infectadas por el virus de la rabia (VCDH) o células pulmonares fetales de macaco de la India. Estas vacunas provocan menos reacciones negativas que las antiguas vacunas (Semple y Fermi), las cuales se preparaban a partir de cerebro de animales adultos o lactantes. La VCDH se administra por vía intramuscular el día del contacto, y después los días 3, 7, 14 y 28 o bien por vía intradérmica con una dosis menor de la vacuna en varias localizaciones los días 0,3,7,28y90.

En los individuos que trabajan con animales o en laboratorios donde se manejan tejidos potencialmente infectados, y los individuos que viajan a zonas donde hay rabia endémica, se debe aplicar una vacuna de manera previa a la exposición. Se recomienda la administración de la VCDH por vía intramuscular o intradérmica en tres dosis, lo que confiere protección a lo largo de un período de 2 años.

En definitiva, la prevención de la rabia humana depende del control eficaz de la rabia en los animales domésticos y salvajes. El control de los animales domésticos depende de la desaparición de los animales callejeros y abandonados, y de la vacunación de todos los perros y gatos. También se ha utiliza-

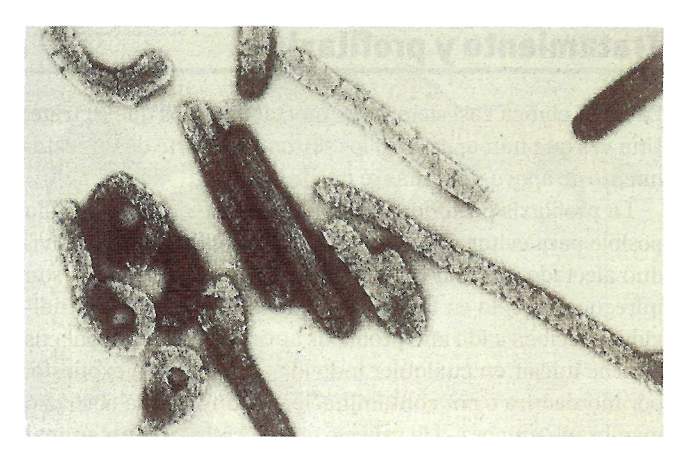


FIGURA 61-4. Imagen de microscopio electrónico del virus Ébola. (Por cortesía de los *Centers for Disease Control and Prevention,* Atlanta.)

do con éxito una variante de vacuna oral atenuada para inmunizar a los zorros. En EE.UU. se está utilizando una vacuna con virus de la vaccinia recombinante vivo que expresa la proteína G del virus de la rabia. Esta vacuna se inyecta en un cebo y se lanza en paracaídas en zonas boscosas, lo que permite vacunar a mapaches, zorros y otros animales.

Filovirus

Inicialmente los virus de **Marburgo y Ébola** (figura 61-4) se clasificaron como miembros de la familia Rabdoviridae, pero después se han clasificado de nuevo como **filovirus.** Estos son virus **filamentosos de ARN de cadena negativa** y dotados de **envoltura.** Estos microorganismos provocan **fiebres hemorrágicas graves o mortales, y son endémicos de África.** La notoriedad del virus Ébola aumentó en 1995 tras un brote de la enfermedad en Zaire, y en 1996 en Gabón, así como tras el estreno de la película *Estallido.* basada en un libro de Robin Cook, y la publicación del libro *Zona caliente,* de Richard Preston.

ESTRUCTURA Y REPUCACIÓN

Los filovirus poseen un genoma de ARN monocatenario (4,5 x 10^6 Da) que codifica siete proteínas. Los viriones forman filamentos con envoltura de un diámetro de 80 nm, aunque también pueden adoptar otras formas. Su longitud puede variar desde 80 nm hasta 1400 nm. La nucleocápside es helicoidal y se halla en el interior de una envoltura que contiene una glucoproteína. El virus se replica en el citoplasma, de manera semejante a los rabdovirus.

PATOGENIA

Los filovirus se multiplican con eficiencia, produciendo grandes cantidades de partículas víricas y origina una extensa necrosis tisular en las células parenquimatosas del hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y los pulmones. La rotura de las células endoteliales que provoca una lesión vascular se puede atribuir a la glucoproteína Ébola. Las cepas con mutaciones en esta proteína carecen del componente hemorrágico de la enfermedad. La extensa hemorragia que se produce en los pacientes afectados provoca edema y *shock* hipovolémico.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el virus de Marburgo se detectó por primera vez entre empleados de un laboratorio de Marburgo, Alemania, que habían estado en contacto con tejidos de monos verdes africanos aparentemente sanos. Se han observado casos raros de infección por el virus de Marburgo en Zimbabwe y Kenia.

El virus Ébola recibió su nombre del río de la República Democrática del Congo (antiguo Zaire) en que se descubrió. Se han producido brotes de la enfermedad por el virus Ébola en la República Democrática del Congo y en Sudán. Durante estos brotes, el virus Ébola presenta tal virulencia que elimina la población vulnerable antes de lograr diseminarse en grandes extensiones. Sin embargo, hasta el 18% de la población de las zonas rurales de África central presenta anticuerpos frente a este virus, lo que indica que también se producen infecciones subclínicas.

Estos virus pueden ser endémicos en los monos salvajes, y pueden transmitirse de los monos al ser humano y entre individuos. El contacto con el animal que actúa como reservorio o el contacto directo con sangre o secreciones infectadas puede diseminar la enfermedad. Estos virus se han transmitido a través de inyecciones accidentales y el uso de jeringas contaminadas. Los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes y los manipuladores de los monos son los que presentan un riesgo mayor de contraer la infección.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los virus de Marburgo y Ébola son las causas más graves de las fiebres hemorrágicas. La enfermedad suele debutar con síntomas de tipo gripal como cefalea y mialgias. Al cabo de pocos días aparecen náuseas, vómitos y diarreas; también puede formarse un exantema. Posteriormente se observan hemorragias en múltiples puntos, especialmente el tubo digestivo, falleciendo hasta el 90% de los pacientes con un cuadro clínico manifiesto. El brote registrado en Kikwit, República Democrática del Congo, en el año 1995 ocasionó la muerte de 245 personas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Todas las muestras procedentes de pacientes en los que se sospeche una infección por filovirus se deben manipular con

extremo cuidado con el ñn de evitar una infección accidental. La manipulación de estos virus exige un **nivel 4 de aislamiento,** del que no se dispone con frecuencia. El virus de Marburgo puede crecer rápidamente en cultivos tisulares (células Vero), mientras que el aislamiento del virus Ébola exige la inoculación de animales (p. ej., cobaya).

Las células infectadas tienen grandes corpúsculos eosinofílicos de inclusión citoplásmíca. Los antígenos víricos se pueden detectar en los tejidos mediante análisis de inmunofluorescencia directa, y en líquidos mediante inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas (ELISA). Se puede recurrir a la amplificación PCR-TI, del genoma vírico en las secreciones, con el ñn de confirmar el diagnóstico y minimizar la manipulación de las muestras.

La inmunoglobulina (Ig) G y los anticuerpos IgE frente a los antígenos de filovirus se pueden detectar por inmunofluorescencia, ELISA, o radioinmunoanálisis.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

En pacientes con infecciones por ñlovirus se ha estudiado la administración de sueros que contenían anticuerpos y de interferón. Los pacientes infectados se deben someter a cuarentena, y los animales contaminados se deben sacrificar. La manipulación de los virus o material contaminado requiere procedimientos de aislamiento muy estrictos (nivel 4).

Virus de la enfermedad de Boma

El virus de la enfermedad de Borna (VB) constituye el único representante de una nueva familia de virus de ARN de cadena negativa con envoltura. El (VB) se asoció inicialmente a la infección de caballos en Alemania. Ha sido objeto de una considerable atención en los últimos años debido a su relación con ciertas enfermedades neuropsiquiátricas, como la esquizofrenia.

' .. . -

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

El genoma de 8910 nucleótidos de longitud del VB codifica cinco proteínas detectables, entre las que figura una polimerasa (L), una nucleoproteína (N), una fosfoproteína) (P), una proteína de matriz (M) y una glucoproteína de la envoltura (G). A diferencia de la mayoría de los virus de cadena negativa, la replicación del VB tienen lugar en el núcleo celular. Este rasgo lo acerca a los ortomixovirus, si bien el VB se diferencia de los miembros de este grupo en que su genoma no se encuentra segmentado. Otra característica poco frecuente en un virus de ARN es que una de las cadenas positivas de ARN transcritas a partir del genoma se somete a un proceso de procesamiento con el fin de eliminar los intrones y generar tres moléculas de ARNm que codifican tres proteínas diferentes.

PATOGENSA

El VB es un virus muy neurotropo capaz de diseminarse a través del SNC. También infecta las células parenquimatosas de distintos órganos y células mononucleares de sangre periférica. La citotoxicidad del virus no es significativa y se establece una infección persistente en el anfitrión infectado. Las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T desempeñan un importante papel en el control de las infecciones por este patógeno, aunque pueden también participar en el daño tisular que origina enfermedad.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

A pesar de los limitados datos relativos a la enfermedad por VB en el ser humano, la infección en animales puede originar pérdidas sutiles de la capacidad de aprendizaje y la memoria, así como una meningoencefalitis mortal de origen inmunitario. Muchos de los desenlaces de la infección por VB en animales de laboratorio remedan enfermedades neuropsiquiátricas descritas en el ser humano, como la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el autismo. Los títulos de anticuerpos frente al virus y/o la concentración de células mononucleares de sangre periférica infectadas es más elevada de lo normal en los pacientes aquejados de esquizofrenia, autismo y otros trastornos neuropsiquiátricos, lo que indica que el VB causa o reagudiza estas enfermedades mentales.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad provocada por el VB es una zoonosis capaz de infectar a un amplio abanico de especies de mamífero, como caballos, ovejas y el ser humano. La mayoría de los brotes de este virus se han localizado en Europa central, aunque el virus se ha detectado igualmente en Norteamérica y Asia. Se desconoce cuáles son el reservorio y el mecanismo de transmisión de este patógeno vírico. Los brotes en caballos se han relacionado con un mayor nivel de la infección en el ser humano.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La infección se puede detectar mediante el análisis directo del genoma y ARNm víricos en células mononucleares de sangre periférica por PCR-TI. Los estudios serológicos de anticuerpos frente a proteínas víricas continúan empleándose en la actualidad con el propósito de identificar una asociación del VB con la enfermedad del ser humano.

TRATAMIENTO

Al igual que en el caso de muchos otros virus de ARN, el VB es sensible al tratamiento con ribavirina. Este tratamiento podría constituir un abordaje adecuado frente a algunos trastornos neuropsiquiátricos si se lograrse demostrar la participación del VB como cofactor.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un niño de 11 años es trasladado a un hospital de California por una caída; se trataron sus erosiones y se le dio de alta. Al día siguiente no quiso beber agua con la medicina y se volvió más temeroso. Esa noche empezó a estar muy irritable y sufrir alucinaciones. También producía gran cantidad de saliva y tenía dificultades para respirar. Dos días después presentaba fiebre de 40,8 -C, y sufrió dos episodios de paro cardíaco. A pesar de que se sospechó un caso de rabia, una TC del cerebro no reveló nada especial, como tampoco un análisis de líquido cefalorraquídeo. La biopsia cutánea de la nuca dio negativo al antígeno vírico el día 3, pero luego fue positivo para la rabia et día 7. La situación del paciente siguió deteriorándose y murió 11 días después. Cuando se les preguntó a los padres, se supo que durante un viaje a la India realizado 6 meses antes, el niño había sufrido una mordedura por un perro en un dedo.

¿Qué características clínicas de este caso sugirieron la rabia?
¿Por qué tiene la rabia un período de incubación tan largo?
¿Qué tratamiento se debería haber administrado inmediatamente después de la mordedura del perro? ¿Y en cuanto se sospechó el diagnóstico?
4. ¿En qué se diferencian los aspectos clínicos de la rabia de los de otras enfermedades víricas neurológicas?

Bibliografía

Anderson LJ et al: Human rabies in the United States, 1960-1979: Epidemiology, diagnosis, and prevention, *Ann Intern Med* 100:728-735; 1984,

Baer GM et al: Rhabdoviruses. In Fields BN, Knipe DM, editors: *Virology*, New York, 1990, Raven.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004,Mosby.

FishbeinDB: Rabies, *InfectDis ClinNorthAm* 5:53-71, 1991.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses*, ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology*, ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Krebs JW et al: Rabies surveillance in the United States during 1999. *]AVMA* 217:1799-1811, 2000. (Available online at www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/Professional/Surveillance99/index.htm)

Immunization Practices Advisory Committee: Rabies prevention: Supplementary statement on the preexposure use of human diploid cell rabies vaccine by the intradermal route, *MMWRMorbMortal WklyRep* 35:767-768,1986.

Plotkin SA: Rabies: State of the art clinical article. *Clin Infecí Dis* 30:4-12,2000.

Rabies vaccine, absorbed: A new rabies vaccine for use in humans, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 37: No. 14; 217, 223, 1988.

Robinson PA: Rabies virus. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology*, ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Steele JH: Rabies in the Americas and remarks on the global aspects, *RevlnfectDis* 10(suppl4):S585-S597,1988.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease*, San Diego, 2002, Academic Press.

Warrell DA, Warrell MJ: Human rabies and its prevention: An overview, *RevlnfectDis* 10(suppl4):S726-S731, 1988.

Winkler WG, Bogel K: Control of rabies in wildlife, *Sci Am* 266:86-92,1992.

Wunner WH et al: The molecular biology of rabies viruses, *Rev InfectDis* 10(suppl4):S771-S784, 1988.

Filovirus

Klenk HD: *Marburg and Ebola viruses, Current topics in microbiology and immunology*, vol 235, Berlin, New York, 1999, Springer-Verlag.

Prestan R: *Zona caliente*, Barcelona, 1998, Salamadra.

Sodhi A: Ebola virus disease, *Postgrad Med* 99:75-76, 1996.

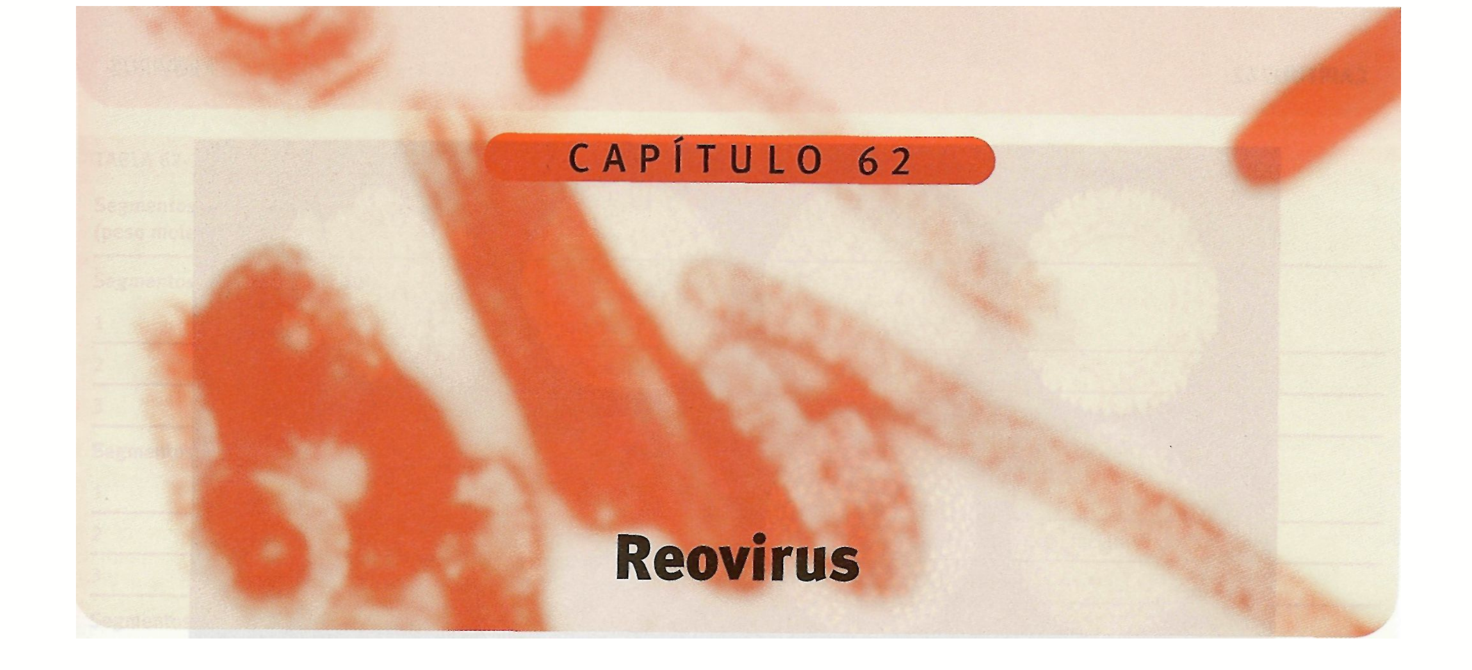
Bornavirus

Hatalski CG, Lewis AJ, Lipkin WI: Borna disease, *Emerging Infectious Diseases*, 3(2), 1997. (Available online at www.cdc.gov/ ncidod/EID/vo!3no2/hatalski.htm#refl)

Jordán I, Lipkin WI: Borna disease virus, Rev *Med Virol* 11:37-57,2001.

Página web

Rabies virus fact sheet: Available online at www.cdc.gov/ncidod/ dvrd/rabies/Professional/professi.htm



CAPÍTULO 62

Reovirus

La familia **Reoviridae** está formada por los ortorreovirus, los rotavirus, los orbivirus **y** los coltivirus (tabla 62-1). El nombre de reovirus fue propuesto en 1959 por Albert Sabin para un grupo de virus respiratorios y entéricos que no estaban relacionados con ningún proceso patológico conocido **(respiratory, enteric, orphan).** Los reovirus son virus con **cápsides proteicas de doble capa** que contienen de **10 a 12 segmentos de ácido ribonucleico (ARN) bicatenario y carecen de envoltura.** Estos virus son estables a amplios intervalos de temperatura y pH, y se transmiten a través de las gotas respiratorias. Los orbivirus y los coltivirus se transmiten a través de artrópodos y son arbovirus.

Los **ortorreovirus,** también denominados reovirus de los mamíferos o, simplemente, reovirus, se aislaron por primera vez en los años cincuenta a partir de las heces de niños. Son el prototipo de esta familia de virus, de la cual se ha estudiado extensamente la base molecular de su patogenia. En general, estos virus causan infecciones asintomáticas en el ser humano.

Los **rotavirus provocan la gastroenteritis infantil humana,** una enfermedad muy frecuente. De hecho, los rotavirus son los responsables de aproximadamente el 50% de los casos de diarrea en los niños que ingresan en un centro hospitalario debido a deshidratación (70.000 casos anuales en EE.UU.). Los rotavirus constituyen un problema aún más relevante en los países en vías de desarrollo, en los que pueden originar hasta 1 millón de muertes anuales debido a diarrea vírica incontrolada en niños desnutridos.

EgftirQJKsttflflif'a

Los rotavirus y los reovirus comparten muchas características estructurales, de multiplicación y patogénicas. Los reovirus y los rotavirus tienen una morfología icosaédrica con una cápside de doble capa (60 a 80 nm de diámetro) (cuadro 62-1; figura 62-1) y un genoma bicatenario segmentado **(«dob!e:doble»).** El nombre de rotavirus se deriva de la palabra latina *rota* que significa «rueda», en referencia al aspecto del virión en las microfotograíias electrónicas de tinción negativa (figura 62-2). La destrucción proteolítica de la cápside externa (que sucede en el tubo digestivo) activa el virus para la infección y produce una **partícula subvírica intermedia/infecciosa (PSVI).**

La cápside exterior está compuesta de proteínas estructurales (figura 62-3) que rodean una nucleocápside central que contiene las enzimas implicadas en la síntesis del ARN y 10 (reo) u 11 (rota) segmentos genómicos distintos de ARN bicatenario. Al igual que la cápside del virus de la gripe, las cápsides de los reovirus y rotavirus se rellenan aleatoriamente de más de 10 u 11 segmentos de genoma para originar viriones con un juego completo de segmentos distintos. Además, se pueden producir **reordenaciones de segmentos genéticos** que dan lugar a virus híbridos.

Es interesante destacar que los rotavirus se parecen a los virus con envoltura, en el sentido de que: 1) tienen glucoproteínas que actúan como las proteínas de adhesión vírica; 2) adquieren una envoltura, pero luego la pierden en el ensamblaje, y 3) parecen tener una actividad de fusión proteica que estimula la perforación directa de la membrana de la célula diana.

Los segmentos de genoma de los rotavirus y los reovirus codifican tanto proteínas estructurales como no estructurales. Los segmentos del genoma de reovirus, las proteínas que codifican y sus funciones aparecen resumidos en la tabla 62-2; los datos correspondientes a los rotavirus se resumen en la tabla 62-3. Las proteínas del centro vírico poseen las actividades enzimáticas necesarias para la transcripción del ARN mensajero (ARNm). Entre ellas se encuentra la enzima que añade una cabeza de metil guanosina al extremo 5' del ARNm y una polimerasa de ARN. Las proteínas al (reo) y VP4 (rota) se localizan en los vértices de la cápside y se proyectan desde la superficie como puntas proteicas. Tienen diversas funciones, como la hemaglutinación y la adhesión vírica, y provocan la aparición de anticuerpos neutralizantes. La VP4 se activa por escisión mediada

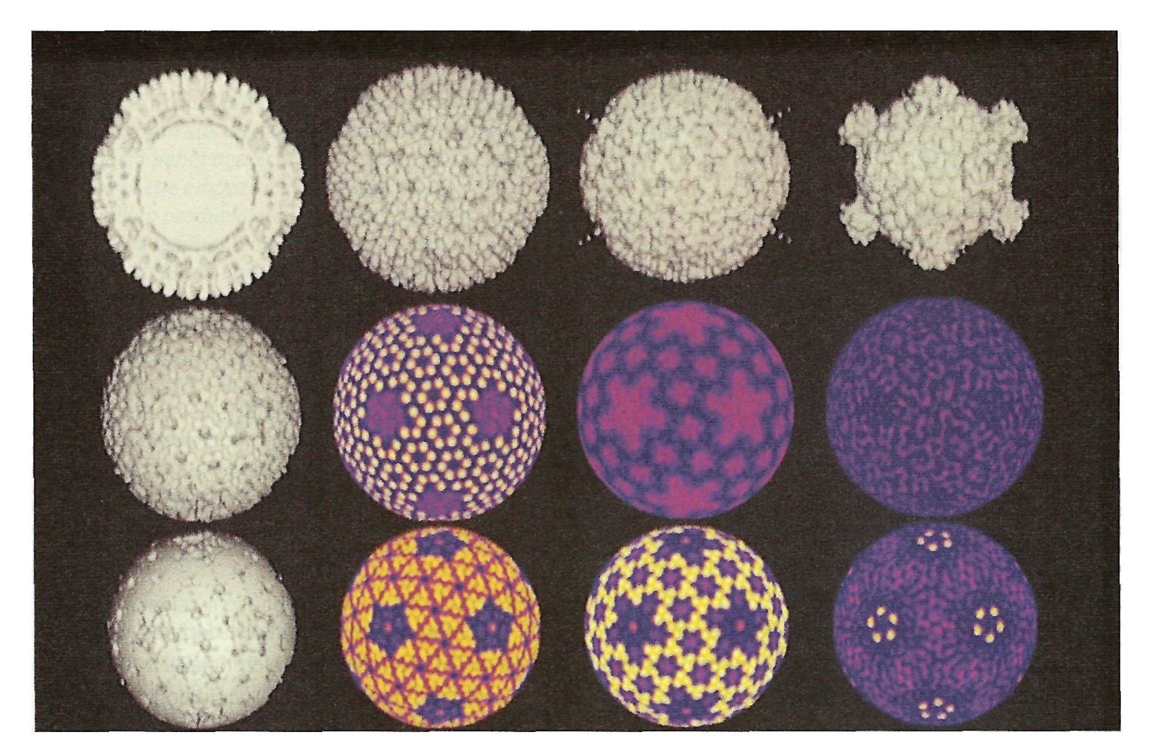


FIGURA 62-1. Reconstrucción por ordenador de imágenes de microscopio crioelectrónico de un reovirus humano de tipo 1 (Lang). *Arriba, de izquierda a derecha,* sección transversal de un virión, partícula subvírica intermedia/infecciosa (PSVI) y centro vírico. La PSVI y los centros víricos se generan por proteólisis del virión y desempeñan papeles importantes en el ciclo de replicacion. *Centro y abajo,* imágenes generadas por ordenador de los viriones de diferentes radios tras haber eliminado las capas extemas. Los colores ayudan a visualizar las simetrías y las interacciones moleculares del interior de la cápside. (Por cortesía de Tim Baker, Purdue University.)

TABLA 62-1. Reoviridae responsables de enfermedades humanas

Virus	Enfermedad
Ortorreovirus*	Afectación leve de vías respiratorias superiores, del tubo digestivo, atresia biliar
Orbivirus/coltivirus	Afectación febril con cefalea y mialgia (zoonosis)
Rotavirus	Afectación del tubo digestivo, de las vías respiratorias (?)

* Reovirus es el nombre común de la familia Reoviridae y del género específico Ortorreovirus.

CUADRO 62-1. Características propias de Reoviridae

Virión con **cápside de doble capa** (60 a 80 nm) de simetría icosaédrica que contiene 10 a 12 **segmentos de genoma bicatenario** (dependiendo del virus) *(doble-.doble)*
El virión es **resistente** a condiciones ambientales y gastrointestinales (p. ej., detergentes, pH ácido, disecación)
Los viriones de rotavirus y ortorreovirus se activan por proteólisis moderada para formar las partículas subvíricas intermedias/infecciosas (PSVI) que incrementan su infecciosidad
La cápside interna contiene un sistema completo de transcripción incluidas polimerasa de ARN dependiente de ARN y enzimas para la adición de extremos 5' y poliadenilato
La replicacion vírica se produce en el citoplasma. El ARN bicatenario permanece en el núcleo interno
La cápside interna se agrega alrededor del ARN (+) y transcribe el ARN (-) en el citoplasma
La cápside rellena del rotavirus se agrega en el citoplasma y luego entra por gemación a través del retículo endoplásmico, adquiriendo una cápside externa y una membrana que después se pierde
El virus es liberado por lisis celular

por una proteasa y expone una estructura similar a la de las proteínas de fusión de los paramixovirus. Su escisión es necesaria para que el virus pueda entrar en las células. Las proteínas de adhesión vírica, *o3* para los reovirus y VP7 para los rotavirus, desencadenan la aparición de anticuerpos neutralizantes.

Replicacion

La multiplicación de los reovirus y los rotavirus se inicia como consecuencia de la ingestión de los virus (ñgura 62-4). La cápside externa del virión protege a la nucleocápside interna y el centro vírico del entorno, especialmente del entorno ácido del tubo digestivo. Luego el virión completo será parcialmente digerido en el tubo digestivo y supuestamente activado debido a su escisión por una proteasa, la pérdida de las proteínas externas de la cápside (a3/VP7), y la escisión de la

TABLA 62-2. Funciones de los productos genéticos del reovirus

Segmentos del genoma (peso molecular, Da)	Proteína		Función (si se conoce)
Segmentos grandes (2,8 x 10^6)			
1	l3	(cápside interna)	Polimerasa
2	l2	(cápside externa)	Enzima del extremo
3	l1	(cápside interna)	Componente de la transcriptasa
Segmentos medianos (1,4 x 10^6)			
1	m2	(cápside interna)	—
2	m1C	(cápside externa)	Escindida de m1, forma complejo con a3, facilita la entrada
3	mNS		Facilita el ensamblaje vírico*
Segmentos pequeños (0,7 x 10^6)			
1	s1	(cápside externa)	Proteína de adhesión vírica, hemaglutinina, determina el tropismo tisular*
2	s2	(cápside interna)	Facilita la síntesis del ARN vírico
3	sN	S	Facilita la síntesis del ARN vírico
4	s3	(cápside externa)	Componente mayor de la cápside externa con m1C

Modificado de Field BN et al, editors: *Virology,* ed 3, New York, 1996, Lippincott-Raven.
*En elvirión no se encuentran proteínas.
'Anticuerpos neutralizantes.

TABLA 62-3. Funciones de los productos genéticos del rotavirus

Segmento genético	Proteína (localización)	Función
1	VP1 (cápside interna)	Polimerasa
2	VP2 (cápside interna)	Componente de la transcriptasa
3	VP3 (cápside interna)	Colocación de la cabeza en ARNm
4	VP4 (proteína de la punta de la cápside externa en los vértices del virión)	Activación por medio de la proteasa en VP5 y VP8 de la PSVI, hemaglutinina, proteína de adhesión vírica
5	NSP1 (NS53)	Unión a ARN
6	VP6 (cápside interna)	Principal proteína estructural de la cápside interna, que se une a NS28 en el RE para favorecer el ensamblaje de la cápside externa
7	NSP3 (NS34)	Unión a ARN
8	NSP2 (NS35)	Unión a ARN
9	VP7 (cápside externa)	Antígeno específico de tipo, principal componente de la cápside interna que se une a la glucosa en el RE y facilita la adhesión y entrada
10	NSP4 (NS28)	Proteína glucosilada en el RE que estimula la unión interna de la cápside al RE, la envoltura transitoria y la adición de la cápside externa; actúa como enterotoxina para movilizar calcio
11	NSP5 (NS26)	Unión a ARN

Modificado de Field BN et al, editors: *Virology,* ed 3, New York, 1996, Lippincott-Raven.
PSVI, partícula subvírica intermedia/infecciosa; RE, retículo endoplásmico.

proteína ol/VP4 para producir la PSVI. La proteína al/VP4 de los vértices de la PSVI se une a las glucoproteínas que contienen ácido siálico de las células epiteliales y otros tipos celulares, entre las que se encuentran el receptor |3-adrenérgico para los reovirus e integrinas para los rotavirus. La PSVI de los rotavirus parece penetrar directamente a través de la membrana de las células diana. Los viriones completos de reovirus y rotavirus pueden ser captados por endocitosis me-

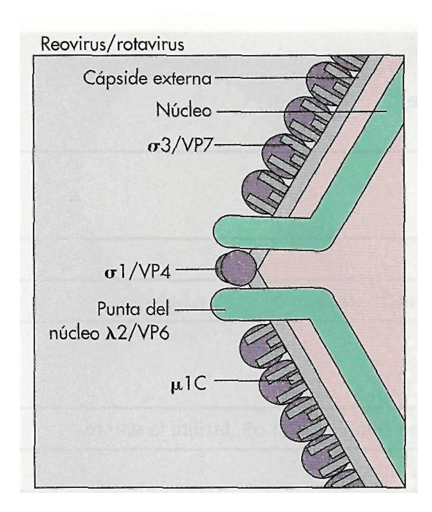


FIGURA 62-2. Estructura de un núcleo de reovirus/rotavirus y proteínas externas. al/VP4, proteína de adhesión vírica; o3/VP7, componente principal de la cápside; X2/VP6, principal proteína de la cápside interna; ¡ilC, proteína secundaria de la cápside externa. (Modificado de Sharpe AH, Fields BN: *NEnglJMed* 312:486-497,1985.)

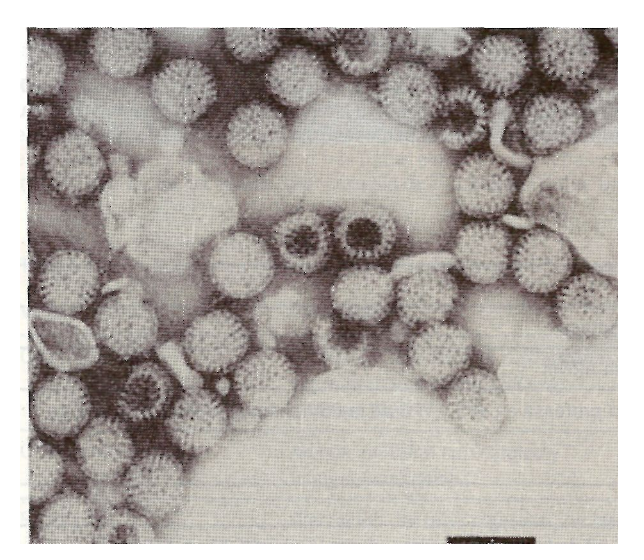


FIGURA62-3. Imagen de microscopio electrónico del rotavirus. Barra: 100 nm. (Tomado de Fields BN etal, editors: *Virology,* New York, Raven, 1985.)

diada por receptores; sin embargo, para los rotavirus este es un camino sin salida.

La PSVI desprende su centro vírico en el citoplasma y las enzimas contenidas en el mismo inician la producción del ARNm. El **ARN bicatenario permanece siempre en el interior del centro vírico.** La transcripción del genoma se produce en dos fases, inicial y tardía, que tienen lugar en una etapa previa a la replicación del genoma. De manera semejante a los virus de ARN de cadena negativa, cada una de las cadenas de sentido negativo (-) de ARN se emplea como molde por las enzimas del núcleo del virión para sintetizar ARNm individuales. Las enzimas codificadas por el virus presentes en el interior del centro vírico añaden una cabeza de 5'-metil

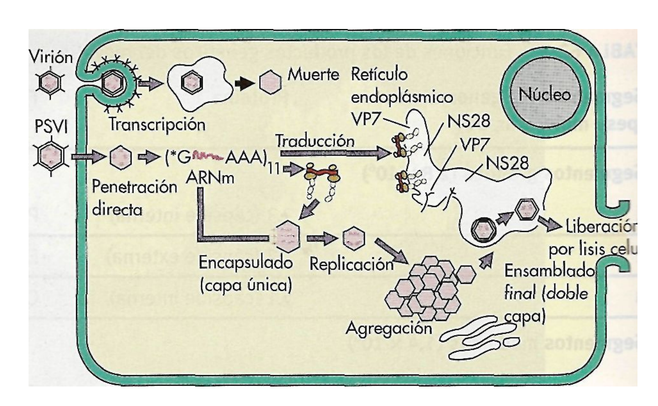


FIGURA 62-4. Replicación de rotavirus. Los viriones de rotavirus so- activados por una proteasa (p. ej., en el tubo digestivo) para formar una partícula subvírlca intermedia/infecciosa (PSVI). La PSVI se une y penetra en la célula, y pierde su cápside externa. La cápside interna contiene las enzimas para la transcripción del ARNm utilizando la cadera (±) como molde. Algunos segmentos de ARNm se transcriben prontc: otros se transcriben más tarde. Las enzimas de los núcleos del virió' unen una cabeza de guanosina metüada en el extremo 5' (*G) y una cola de poli A (AAA) al ARNm. Se sintetizan las VP7 y NS28 como glucoproteínas y se expresan en el retículo endoplásmico. El ARN (+) es un ARNm , también se Incluye en las cápsldes internas como molde para copiar el genoma segmentado ±. Las cápsides se agregan y se unen a la proteína NS28 en el retículo endoplásmico adquiriendo la VP7 y su cápside externa y envoltura. El virus pierde la envoltura y abandona la célula polisis celular.

guanosina y una cola de 3'-poliadenilato. A continuación, el ARNm abandona el núcleo y se traduce. Posteriormente, las proteínas del virión y los segmentos de sentido positivo (+) de ARN se unen en estructuras similares al centro vírico que se agregan para dar lugar a grandes inclusiones citoplásmicas. Los segmentos de ARN (+) se copian para producir ARN (-1 en los nuevos centros víricos y replican el genoma bicatenario. Los nuevos centros víricos generan moléculas adicionales de ARN (+) o bien se ensamblan dentro de los viriones.

El proceso de ensamblaje de los reovirus y los rotavirus es distinto. En el ensamblaje de los reovirus, las proteínas externas de la cápside se asocian al centro vírico y el virión abandona la célula por lisis celular. El ensamblaje de los rotavirus se parece al de los virus con envoltura, en el sentido de que los centros víricos se asocian a la proteína vírica NS28 en el exterior del retículo endoplásmico (RE), y adquieren su pro teína de la cápside externa VP7 después de penetrar por gemación al interior del RE. La membrana se pierde en el RE y el virus abandona la célula durante la lisis celular. Los reovirus inhiben la síntesis macromolecular celular durante las primeras 8 horas de la infección.

Ortorreovirus (reovirus de los mamíferos)

Los ortorreovirus son ubicuos. Los viriones son muy estables y se han detectado en las aguas residuales y en las de los ríos. Los reovirus de los mamíferos presentan tres serotipos que se denominar reovirus tipo 1, 2 y 3; estos serotipos se basan en las pruebas de

neutralización e inhibición de la hemaglutinación. Los tres serotipos comparten un antígeno fijador del complemento.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Los ortorreovirus no provocan enfermedades significativas en el ser humano. Sin embargo, el estudio de las enfermedades asociadas a los reovirus en los ratones ha permitido profundizar en la comprensión de la patogenia de las infecciones víricas en el ser humano. Dependiendo de la cepa de reovirus, el virus puede ser neurotropo o viscerotropo en el ratón. Las funciones y las propiedades de virulencia de las proteínas del reovirus se identifican por comparación con las actividades de virus híbridos entre cepas que solamente diferían en un único segmento del genoma (que codifica una proteína). Con este planteamiento, cualquier actividad nueva se puede atribuir a un segmento genómico de la otra cepa vírica.

Tras la ingestión y la activación proteolítica de la PSVI, los ortorreovirus se unen a las células M del intestino delgado, que a continuación transfieren el virus al tejido linfoide de las placas de Peyer que tapiza el intestino. A continuación los virus se multiplican e inician una viremia. A pesar de que el virus es citolítico *in vitro*, apenas causa ningún síntoma antes de pasar al torrente circulatorio y producir una infección en un punto distante, si es que llega a causar alguno. En el modelo del ratón, la proteína de la cápside externa responsable de la actividad de la hemaglutinina (81) también facilita la diseminación vírica hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y determina el neurotropismo del virus.

Los ratones, y presuntamente el ser humano, elaboran respuestas inmunitarias protectoras humorales y celulares frente a las proteínas de la cápside externa. A pesar de que los ortorreovirus normalmente son líticos, también pueden originar infecciones persistentes en cultivos celulares.

EPIDEMIOLOGÍA

Tal como se ha mencionado, la distribución de los ortorreovirus es universal. Los estudios de prevalencia serológica sugieren que la mayoría de los sujetos probablemente se infecta durante la infancia, dado que aproximadamente el 75% de los adultos posee anticuerpos. La mayoría de los animales, incluidos chimpancés y monos, contrae infecciones por reovirus relacionados desde el punto de vista serológico con el reovirus humano. No se conoce si los animales constituyen un reservorio de las infecciones en el ser humano.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los ortorreovirus infectan a individuos de todas las edades, pero ha sido difícil relacionar estos agentes con enfermedades específicas. Se considera que la mayoría de infecciones son asintomáticas o de carácter tan leve que pasan inadvertidas. Hasta ahora estos virus se han relacionado con afecciones moderadas de las vías aéreas superiores semejantes a un resfriado (fiebre moderada, rinorrea, faringitis), afectación del tubo digestivo y atresia biliar.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La infección por ortorreovirus humanos se puede detectar mediante análisis del antígeno vírico o el ARN en muestras clínicas, el aislamiento del virus o análisis serológicos de anticuerpos específicos del virus. Como sustrato se utilizan muestras de faringe, nasofaríngeas y de heces de pacientes de los que se sospecha una afectación de las vías aéreas superiores o diarrea. Los ortorreovirus humanos se pueden aislar utilizando líneas celulares L de fibroblastos de ratón, células primarias de riñon de mono y células HeLa. Se pueden hacer análisis serológicos con fines epidemiológicos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La enfermedad asociada a los ortorreovirus es moderada y de resolución espontánea. Por este motivo no ha sido necesario ningún tratamiento y no se han investigado medidas de prevención y control.

Los rotavirus son agentes etiológicos habituales de la diarrea infantil en todo el mundo. Los rotavirus conforman un extenso grupo de virus causantes de gastroenteritis que afectan a muchos mamíferos y aves distintos.

Los viriones de los rotavirus son relativamente estables a temperatura ambiente y resistentes a los tratamientos con detergentes, pH extremos de 3,5 a 10, e incluso procesos repetidos de congelación y descongelacións repetidas. Su infectividad se refuerza por la acción de enzimas proteolíticas como la tripsina.

Los rotavirus humanos y animales se clasifican en serotipos, grupos y subgrupos. Los serotipos se distinguen principalmente por la proteína VP7 de la cápside externa y, en menor medida, por la proteína secundaria de la cápside externa VP4. Los grupos se determinan principalmente en función de la antigenicidad de VP6 y la movilidad electroforética de los segmentos del genoma. Se han identificado siete grupos (A a G) de rotavirus humanos y animales dependiendo de la pro teína de la cápside interna VP6. La enfermedad del ser humano está provocada por los rotavirus pertenecientes al grupo A, y ocasionalmente de los grupos B y C.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Los rotavirus son capaces de sobrevivir en el entorno ácido de un estómago tamponado o en un estómago después de una comida (cuadro 62-2). La replicación vírica se produce tras la

! CUADRO 62-2. Mecanismos patogénicos del rotavirus

El virus se transmite por **vía feco-oral** y posiblemente por vía respiratoria
ta acción citolítica y tóxica sobre el epitelio intestinal provoca pérdida de electrólitos e impide la reabsorción de agua
La **enfermedad puede ser significativa** en lactantes de menos de 24 meses, pero asintomática en adultos
Durante la fase de diarrea se liberan grandes cantidades de virus

adsorción en las células epiteliales cilindricas que recubren las vellosidades del intestino delgado. Aproximadamente 8 horas después del inicio de la infección se observan inclusiones citoplásmicas que contienen proteínas recién sintetizadas y ARN. Durante la enfermedad se pueden eliminar hasta 10^{10} partículas víricas por gramo de heces. Los estudios del intestino delgado, ya sea en animales infectados experimentalmente o en muestras de biopsia de lactantes, revelan atrofia y aplanamiento de las microvellosidades e infiltración de células mononucleares en la lámina propia.

Al igual que el cólera, la infección por rotavirus impide la absorción de agua, lo que provoca una secreción neta de agua y la pérdida de iones y, en conjunto, da lugar a diarrea líquida. La proteína NSP4 de los rotavirus puede actuar de manera semejante a una toxina para estimular la entrada del ion calcio en los hematíes, la liberación de activadores neuronales y provocar una alteración neuronal de la absorción de agua. La pérdida de líquidos y electrólitos puede originar una deshidratación grave, e incluso la muerte cuando el tratamiento administrado no contemple el aporte de electrólitos.

La inmunidad frente a la infección requiere la presencia de anticuerpos, principalmente de inmunoglobulina (Ig) A en la luz del intestino. Los anticuerpos adquiridos de manera activa o pasiva (como los anticuerpos del calostro y de la leche materna) pueden reducir la gravedad de la enfermedad, aunque no son capaces de impedir sistemáticamente la reinfección. En ausencia de anticuerpos, la inoculación incluso de pequeñas cantidades de virus provoca infección y diarrea. La infección en los lactantes y niños pequeños generalmente es sintomática, mientras que en los adultos suele ser asintomática.

EPIDEMIOLOGÍA

Los rotavirus son ubicuos en todo el mundo, estando infectados cerca del 95% de los niños cuando tienen de 3 a 5 años de edad (cuadro 62-3). Se cree que los rotavirus se transmiten de una persona a otra por **vía feco-oral.** La diseminación máxima del virus tiene lugar entre 2 y 5 días después del inicio de la diarrea, aunque es posible que no vaya acompañada de la aparición de sintomatología. El virus sobrevive bien en fómites como los muebles y los juguetes, así como en las manos, pues resiste la desecación. Aunque los animales domésticos portan rotavirus serológicamente relacionados, no se cree que sean una fuente habitual de infección para el ser humano. Se producen brotes epidémicos en centros de educación preescolar, guarderías y en niños hospitalizados.

CUADRO 62-3. Epidemiología de los rotavirus

Factores de la enfermedad/víricos:
La cápside del virus es resistente a las condiciones ambientales y gastrointestinales
En la materia fecal se eliminan grandes cantidades de virus
La infección asintomática puede cursar con liberación del virus

Transmisión:
El virus se transmite con las heces, especialmente en guarderías
Es posible la transmisión respiratoria

¿Quién corre riesgos?:
Rotavirus tipo A
Lactantes de menos de 24 meses de edad: riesgo de gastroenteritis infantil con posible deshidratación
Niños mayores y adultos: riesgo de diarrea leve
Individuos desnutridos en países subdesarrollados: riesgo de diarrea, deshidratación y muerte
Rotavirus tipo B (rotavirus asociados a diarrea en adultos, RVDA)
Lactantes, niños mayores y adultos en China: riesgo de gastroenteritis grave

Geografía/estación:
El virus se encuentra en todo el mundo
La enfermedad es más frecuente en otoño, invierno y primavera

Métodos de control:
Las formas de control consisten en lavado de manos y aislamiento de los casos conocidos
Las vacunas vivas experimentales utilizan rotavirus bovinos o de mono

CUADRO 62-4. Resumen clínico

Rotavirus: un lactante de 1 año de edad presenta diarrea líquida, vómitos y fiebre durante 4 días. Los inmunoanálisis de absorción ligados a enzimas de muestras fecales confirman la infección por rotavirus. El niño presenta deshidratación grave

Los rotavirus son una de las **causas más habituales de diarrea grave en niños pequeños** a nivel mundial, afectan a más de 18 millones de lactantes y niños y causan alrededor de 1 millón de muertes anuales por deshidratación. En Norteamérica se producen brotes anuales durante el otoño, el invierno y la primavera. El cuadro más grave aparece en niños con desnutrición grave. La diarrea por rotavirus es una enfermedad grave y muy contagiosa, con riesgo de muerte para los lactantes de los países en vías de desarrollo, y se registra durante todo el año. En China se han producido varios brotes relacionados con los rotavirus del tipo B que afectaron a millones de personas debido a la contaminación del agua suministrada.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 62-4)

Los rotavirus causan principalmente gastroenteritis. El período de incubación de la diarrea asociada a ¡os rotavirus se es-

tima en 48 horas. Los síntomas clínicos principales en los pacientes hospitalizados son **vómitos, diarrea, fiebre** y **deshidratación.** En esta forma de diarrea no aparecen leucocitos ni sangre en heces. La gastroenteritis por rotavirus es una enfermedad de resolución espontánea, y su recuperación generalmente es completa y sin secuelas. Sin embargo, la infección puede llegar a ser mortal en lactantes que viven en países en vías de desarrollo y presentan desnutrición y deshidratación antes de contraer la infección.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Los síntomas clínicos en pacientes con infecciones por rotavirus se parecen a los de otras diarreas víricas (p. ej., virus de Norwalk). La mayoría de los afectados tienen grandes cantidades de virus en las heces, lo que convierte a la detección directa del antígeno vírico en el método de elección para el diagnóstico. El enzimoinmunoanálisis y la aglutinación de látex son métodos rápidos, fáciles y relativamente económicos para detectar la presencia de rotavirus en las heces. En las muestras también se pueden detectar de forma directa la presencia de partículas víricas mediante microscopía electrónica.

El cultivo celular de los rotavirus es complejo y no se puede llevar a cabo con fines diagnósticos. Los estudios serológicos se utilizan principalmente en trabajos de investigación y epidemiológicos. Puesto que hay muchos individuos que tienen anticuerpos específicos frente a rotavirus, se necesita un incremento del título de anticuerpos hasta el cuádruple para establecer el diagnóstico de infección reciente o enfermedad activa.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los rotavirus se adquieren a edades muy jóvenes. Su naturaleza ubicua hace difícil limitar la diseminación y la infección por estos virus. De todos modos, los pacientes hospitalizados con un cuadro clínico se deben aislar con el fin de limitar la diseminación de la infección a otros pacientes vulnerables.

No existe ninguna terapia antivírica específica para la infección por rotavirus. La morbimortalidad asociada a la diarrea por rotavirus es consecuencia de la deshidratación y el desequilibrio, electrolítico. El objetivo del tratamiento complementario es sustituir líquidos de manera que se pueda corregir el volumen sanguíneo y los desequilibrios electrolítico y ácido-base.

El desarrollo de una vacuna segura frente a los rotavirus constituye un objetivo prioritario con el fin de conferir protección a los niños, especialmente los de países subdesarrollados, frente a una enfermedad potencialmente mortal. Se han preparado vacunas experimentales a partir de rotavirus animales, como el rotavirus del mono rhesus y el virus de la diarrea de los terneros de Nebraska. Estas vacunas comparten determinantes antigénicos con los rotavirus humanos, no provocan la enfermedad en el ser humano y confieren protección frente a la infección. Las dos vacunas incluidas en ensayos clínicos son una vacuna atenuada basada en una única cepa de virus humano y una mezcla de cinco antígenos de distintas cepas de virus elaborada como un virus híbrido bovino-humano atenuado. Una vacuna reciente basada en un virus híbrido humano-rhesus aprobada por la Food *and Brug Administration* (FDA) estadounidense confería protección, pero se retiró en 1999 debido a la incidencia de invaginación. Es posible que las vacunas no ofrezcan protección frente a todos los serotipos de rotavirus.

Coltivirus y orbivirus

Los coltivirus y los orbivirus infectan a los vertebrados y a los invertebrados. Los coltivirus provocan la fiebre de las garrapatas de Colorado y enfermedades semejantes en el ser humano. Los orbivirus originan principalmente trastornos en los animales, como la enfermedad de la lengua azul de las ovejas, la peste equina africana y la enfermedad hemorrágica epizoótica del ciervo.

La **fiebre de las garrapatas de Colorado** es una entidad aguda caracterizada por fiebre, cefalea y mialgias graves, descrita por primera vez en el siglo XIX, y que actualmente se considera que es una de las enfermedades víricas transmitidas por garrapatas más habituales de EE.UU.. A pesar de que cada año se producen cientos de infecciones, se desconoce cuál es su incidencia exacta debido a que la fiebre de las garrapatas de Colorado no es una enfermedad de declaración obligatoria.

La estructura y la fisiología de los coltivirus y los orbivirus son similares a las de los otros reovirus, con las siguientes excepciones principales:

1. La cápside externa de los orbivirus no tiene una estructura capsomérica identificable, a pesar de poseer una cápside interna icosaédrica.
2. El virus provoca viremia, infecta a los precursores de los hematíes y permanece en los hematíes maduros protegido de la respuesta inmunitaria.
3. El ciclo vital del orbivirus incluye tanto a los vertebrados como a los invertebrados (insectos).

Los virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado tienen 12 segmentos de genoma de ARN bicatenario, y los orbivirus tienen 10 segmentos.

PATOGENIA

El virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado afecta a las células precursoras de los hematíes sin provocar ningún daño importante. El virus permanece en el interior de estas células incluso después de que maduren para formar hema-

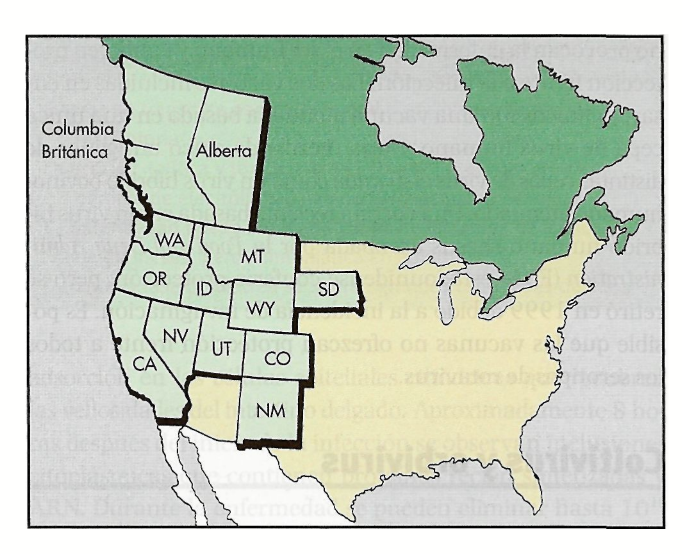


FIGURA 62-5. Distribución geográfica de la fiebre de las garrapatas de Colorado.

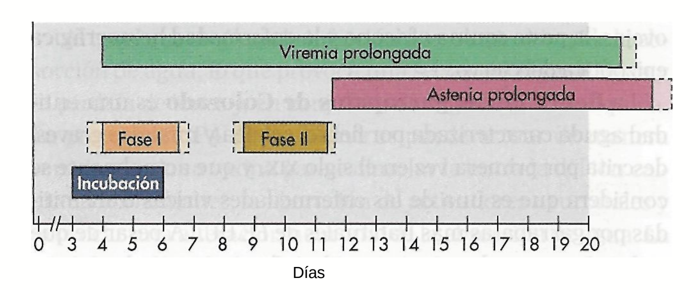


FIGURA62-6. Evolución cronológica de la fiebre de las garrapatas de Colorado.

tíes; este factor protege al virus de su propia eliminación. La viremia resultante puede persistir durante semanas o meses, incluso tras desaparecer la sintomatología. Estos dos factores facilitan la transmisión del virus al vector garrapata.

La infección del endotelio vascular, la musculatura lisa vascular y los pericitos puede ocasionar una enfermedad hemorrágica grave como consecuencia del debilitamiento de la estructura capilar. La debilidad provoca la pérdida de sangre y hemorragia, y potencialmente hipotensión y *shock.* La infección neuronal puede producir meningitis y encefalitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La ñebre de las garrapatas de Colorado es propia de las regiones del oeste y noroeste de EE.UU. y el oeste de Canadá, las cuales corresponden al área de distribución de la garrapata de la madera *Dermacentor andersoni* (a altitudes de 1200 a 3000 m) (figura 62-5). Las garrapatas adquieren el virus cuando se alimentan de un organismo anfitrión virémico y después lo transmiten a través de su saliva al alimentarse de otro anfitrión. Los anfitriones naturales de este virus son los mamíferos, como las ardillas, las ardillas voladoras, los conejos y los ciervos. Durante la primavera, el verano y el otoño se producen casos de enfermedad en el ser humano, pues son las estaciones en las que este invade con mayor frecuencia el habitat de la garrapata.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

El virus de la fiebre de las garrapatas de Colorado suele provocar infección moderada o subclínica. Los síntomas de la enfermedad aguda se parecen a los del dengue. Tras un período de incubación comprendido entre 3 y 6 días, la infección sintomática debuta con la aparición brusca de fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia, mialgias, atrofia y letargo (figura 62-6). Entre las características de la infección destaca una fiebre bifásica y conjuntivitis, y posiblemente linfadenopatía, hepatosplenomegalia y un exantema maculopapuloso o petequial. Una característica destacada de la enfermedad es la leucopenia tanto de neutrófilos como de linfocitos. En algunos casos, los niños presentan una enfermedad hemorrágica más grave. La fiebre de las garrapatas de Colorado se debe distinguir de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, una infección provocada por rickettsias y transmitida por garrapatas caracterizada por un exantema, puesto que esta última requiere tratamiento antibiótico.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la fiebre de las garrapatas de Colorado se puede establecer mediante la detección directa de los antígenos víricos, inoculación del virus o análisis serológicos. El método mejor y más rápido es la detección del antígeno vírico en las superficies de los hematíes en un frotis de sangre mediante inmunofluorescencia. Los departamentos de *Public Health* o los *Centersfor Disease Control and Prevention* proporcionan las pruebas de laboratorio.

La obtención de un diagnóstico serológico hace preciso comparar los títulos de anticuerpos de las fases aguda y convaleciente, ya que pueden producirse infecciones subclínicas en las que los anticuerpos persisten durante toda la vida del sujeto. Aproximadamente 45 días después del inicio de la enfermedad aparecen IgM específicas, y su detección también es un posible indicio de infección aguda o muy reciente. La técnica más adecuada es la inmunofluorescencia, aunque para detectar los anticuerpos de la fiebre de las garrapatas de Colorado también se utilizan la fijación del complemento, las pruebas de neutralización y los enzimoinmunoanálisis.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No existe tratamiento específico para la fiebre de las garrapatas de Colorado. Generalmente la enfermedad es de resolución espontánea lo que indica que basta con un tratamiento complementario. La viremia se mantiene durante un período prolongado, lo que implica que los pacientes infectados no

pueden donar sangre poco después de recuperarse. La prevención consiste en: 1) evitar las zonas infestadas de garrapatas; 2) utilizar ropa protectora y repelentes de garrapatas, y 3) eliminar las garrapatas antes de que se produzca la picadura. A diferencia de la enfermedad asociada a las rickettsias transmitidas por la garrapata, en la que la transmisión de la bacteria etiológica requiere un período prolongado de alimentación del insecto, los coltivirus presentes en la saliva de la garrapata pueden entrar en la circulación sanguínea muy rápidamente. Se ha desarrollado una vacuna inactivada con formol frente a la fiebre de las garrapatas de Colorado, pero su distribución a la población general no es necesaria debido a la levedad de la enfermedad.

ISO CLÍNICO Y PREGUNTAS

En el mes de enero, un niño de 6 meses llega al servicio de urgencias tras 2 días de diarrea líquida persistente y vómitos acompañados de fiebre moderada y tos leve. El niño está deshidratado y necesita hospitalización. El paciente acudía a una guardería.

1. Además de los rotavirus, ¿qué otros agentes víricos se pueden considerar en el diagnóstico diferencial de esta enfermedad infantil? ¿Qué agentes se deberían considerar si el paciente fuese un adolescente o un adulto?
2. ¿Cómo se habría confirmado el diagnóstico de rotavirus?
3. ¿Cómo se transmitió el virus? ¿Durante cuánto tiempo había sido contagioso el paciente?
4. ¿Quién presentaba riesgos de padecer una enfermedad grave?

Bibliografía

Balows A et al, editors: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: Principies andpractice,* New York, 1988, Springer-Verlag.

Bellamy AR, Both GW: Molecular biology of rotaviruses, *Adv Virol* 38:1-44,1990.

Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991,Mosby.

Blacklow NR, Greenberg HB: Viral gastroenteritis, *N Engl J Med* 325:252-264,1991.

Christensen ML: Human viral gastroenteritis, *Clin Microbiol Rev* 2:51-89,1989.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Feigin RD, et al, editors: *Textbook of pediatric infectious disease,* ed 5, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Joklik WK, editor: *The Reoviridae,* New York, 1983, Plenum.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

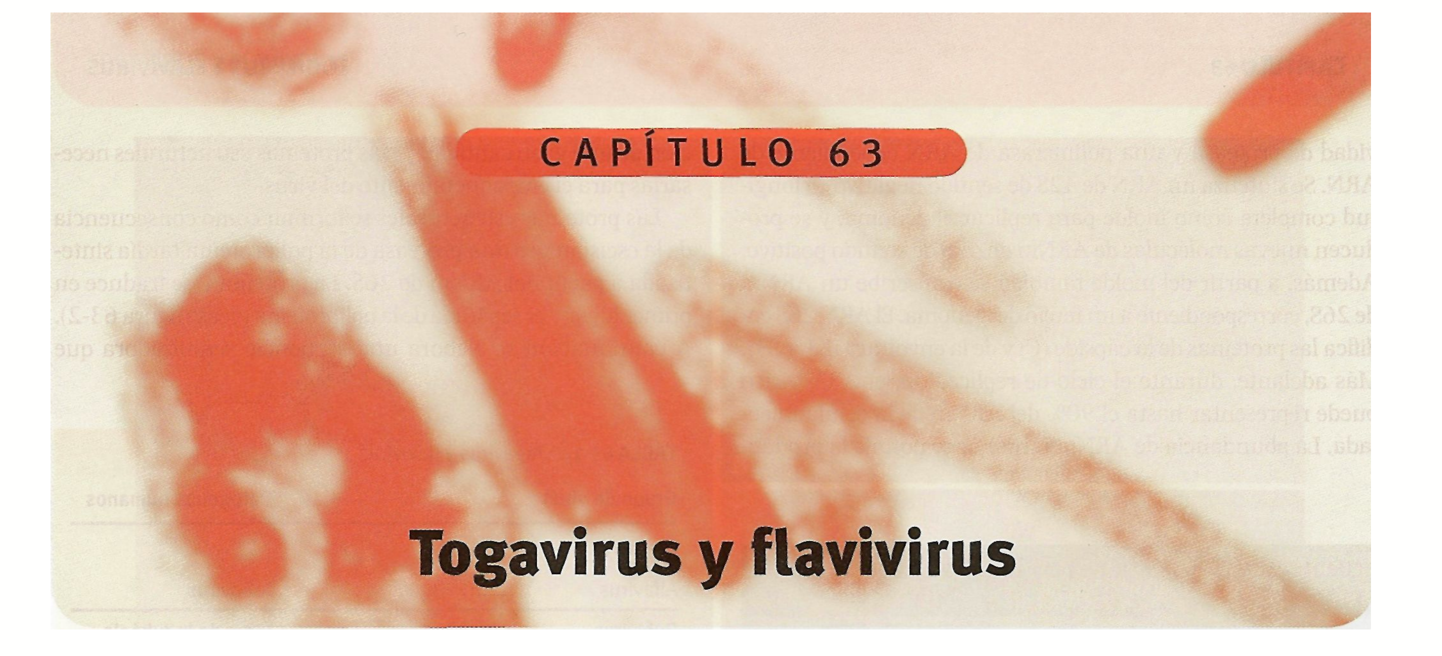
Nibert ML et al: Mechanisms of viral pathogenesis: Distinct forms of reovirus and their roles during replication in cells andhost,/Clin*Invest* 88:727-734, 1991.

Ramig RF: Rotaviruses, *Curr Top Microbiol Immunol* 185:1-380, 1994.

Sharpe AH, Fields BN: Pathogenesis of viral infections: Basic concepts derived from the reovirus model, *N Engl f Med* 312:486-497,1985.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

Tyler KL, Oldstone MBA, editors: Reoviruses, *Curr Top Microbiol Immunol,* vol 233, Berlín, New York, 1998, Springer.



CAPÍTULO 63

Togavirus y flavivirus

Los miembros de las familias Togaviridae y Flaviviridae son virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenarios positivos dotados de envoltura (cuadro 63-1). Los alfavirus y los flavivirus se describen conjuntamente debido a las similitudes que presentan, tanto en cuanto a las enfermedades que provocan como en sus aspectos epidemiológicos. La mayoría se transmite a través de artrópodos y, por tanto, son arbovirus **(virus transmitidos por artrópodos).** Difieren en tamaño, morfología, secuencia genética y replicación.

Los togavirus se pueden clasificar en los siguientes géneros principales (tabla 63-1): alfavirus, rubivirus y arterivirus. No se conoce ningún arterivirus que provoque enfermedades en el ser humano por lo que no se describe este género. El virus de la **rubéola** es el único representante del grupo de los rubivirus; sin embargo, puesto que tanto el cuadro clínico que provoca (rubéola) como su forma de diseminación son distintas de las de los otros alfavirus, se tratará por separado. Los Flaviviridae incluyen los flavivirus, los pestivirus y los hepacivirus (virus de la hepatitis C y G). Las hepatitis C y G se comentan en el capítulo 66.

Alfavirus y flavivirus

Los alfavirus y los flavivirus se clasificaron como arbovirus pues suelen transmitirse a través de vectores artrópodos. No obstante, estos virus tienen un **amplio abanico de anfitriones,** como organismos vertebrados (p. ej., mamíferos, aves, anfibios, reptiles) e invertebrados (p. ej., mosquitos, garrapatas). Las enfermedades transmitidas por los animales o que tienen un reservorio animal se denominan **zoonosis.** En la tabla 63-2 se citan algunos ejemplos de alfavirus y flavivirus patógenos.

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN DE LOS ALFAVIRUS

Los alfavirus son similares a los picornavirus por la presencia de una **cápside icosaédrica** y un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo que remeda el ARN mensajero (ARNm). Se distinguen de los picornavirus en su tamaño ligeramente mayor (45 a 75 nm de diámetro) y la presencia de una **envoltura** (del latín toga, «capa») que los recubre. Además, el genoma de los togavirus codifica **proteínas precoces** y **tardías.**

Los alfavirus tienen dos o tres glucoproteínas que se asocian para formar una única punta. El extremo COOH de las glucoproteínas está anclado en la cápside, lo que obliga a la envoltura a rodearla con fuerza («empaquetar en plástico») y adoptar la forma de la cápside (figura 63-1). Las proteínas de la cápside de todos los alfavirus tienen una estructura similar, y presentan reacciones antigénicas cruzadas. Las glucoproteínas de la envoltura expresan determinantes antigénicos exclusivos que permiten distinguir a los distintos virus, y también expresan determinantes antigénicos compartidos por un grupo o «complejo» de virus.

Los alfavirus se unen a receptores específicos expresados en numerosos tipos distintos de células de muchas especies (figura 63-2). El espectro de anfitriones de estos virus incluye vertebrados, como el ser humano, monos, caballos, aves, reptiles y mamíferos, e invertebrados, como mosquitos y garrapatas. Sin embargo, cada virus tiene un tropismo tisular diferente, lo que hasta cierto punto justifica los distintos cuadros clínicos.

El virus penetra en la célula por endocitosis mediada por receptores (véase figura 63-2). A continuación, la envoltura vírica se fusiona a la membrana del endosoma tras la acidificación de la vesícula con el fin de introducir la cápside y el genoma en el citoplasma celular.

Una vez liberados en el citoplasma, los genomas de los alfavirus se unen a los ribosomas para sintetizar ARNm. El genoma de los alfavirus se traduce en una fase precoz y una tardía. Los dos tercios iniciales del ARN de los alfavirus se traducen y dan lugar a una poliproteína que posteriormente será escindida por las proteasas en cuatro proteínas precoces no estructurales (NSP 1 a 4). Cada una de estas proteínas contiene acti-

vidad de proteasa y una polimerasa de ARN dependiente de ARN. Se sintetiza un ARN de 42S de sentido negativo de longitud completa como molde para replicar el genoma, y se producen nuevas moléculas de ARNm de 42S de sentido positivo. Además, a partir del molde también se transcribe un ARNm de 26S, correspondiente a un tercio del genoma. El ARN 26S codifica las proteínas de la cápside (C) y de la envoltura (El a E3). Más adelante, durante el ciclo de replicación, el ARN vírico puede representar hasta el 90% del ARNm de la célula infectada. La abundancia de ARNm tardío hace posible la producción de una gran cantidad de las proteínas estructurales necesarias para el empaquetamiento del virus.

Las proteínas estructurales se forman como consecuencia de la escisión por una proteasa de la poliproteína tardía sintetizada a partir del ARNm de 26S. La proteína C se traduce en primer lugar y es separada de la poliproteína (véase figura 63-2). A continuación se elabora una secuencia señalizadora que

CUADRO 63-1. Características propias de los togavirus y flavivirus

- Los virus tienen un ARN monocatenario y de sentido positivo
- La replicación de los togavirus incluye ta síntesis de proteínas precoces (no estructurales) y tardías (estructurales)
- Los togavirus se replican en el citoplasma y salen por gemación de las membranas plasmáticas
- Los flavivirus se replican en el citoplasma y salen por gemación de las membranas internas

TABLA 63-1. Togavirus y flavivirus

Grupo de virus	Patógenos humanos
Togavirus	
Alfavirus	Arbovirus
Rubivirus	Virus de la rubéola
Pestivirus	Ninguno
Arterivirus	Ninguno
Flavivirus	Arbovirus
Hepaciviridae	Virus de la hepatitis C

TABLA 63-2. Arbovirus

Enfermedad	Vector	Hospedador	Distribución	Enfermedad
Alfavirus				
Sindbis*	*Aedes* y otros mosquitos	Aves	África, Australia, India	Subclínica
Bosques de Semliki*	*Aedes* y otros mosquitos	Aves	África oriental y occidental	Subclínica
Encefalitis equina de Venezuela	*Aedes,* Culex	Roedores, caballos	América del Norte, del Sur y Central	Sistémica moderada; encefalitis grave
Encefalitis equina oriental	*Aedes, Culiseta*	Aves	América del Norte y del Sur, Caribe	Sistémica moderada; encefalitis
Encefalitis equina occidental	*Culex, Culiseta*	Aves	América del Norte y del Sur	Sistémica moderada; encefalitis
Chikungunya	*Aedes*	Ser humano, monos	África, Asia	Fiebre, artralgia, artritis
Flavivirus				
Dengue*	*Aedes*	Ser humano, monos	Todo el mundo, especialmente los trópicos	Sistémica moderada; fiebre rompehuesos, dengue hemorrágico y síndrome del *shock* del dengue
Fiebre amarilla*	*Aedes*	Ser humano, monos	África, América del Sur	Hepatitis, fiebre hemorrágica
Encefalitis japonesa	*Culex*	Cerdos, aves	Asia	Encefalitis
Encefalitis del Nilo occidental	*Culex*	Aves	África, Europa, Asia central, América del Norte	Fiebre, encefalitis, hepatitis
Encefalitis de San Luis	*Culex*	Aves	América del Norte	Encefalitis
Encefalitis rusa de primavera-verano	Garrapatas *Ixodes* y *Dermacentor*	Aves	Rusia	Encefalitis
Encefalitis de Powassan	Garrapatas *Ixodes*	Pequeños mamíferos	América del Norte	Encefalitis

*V¡rus prototipo.

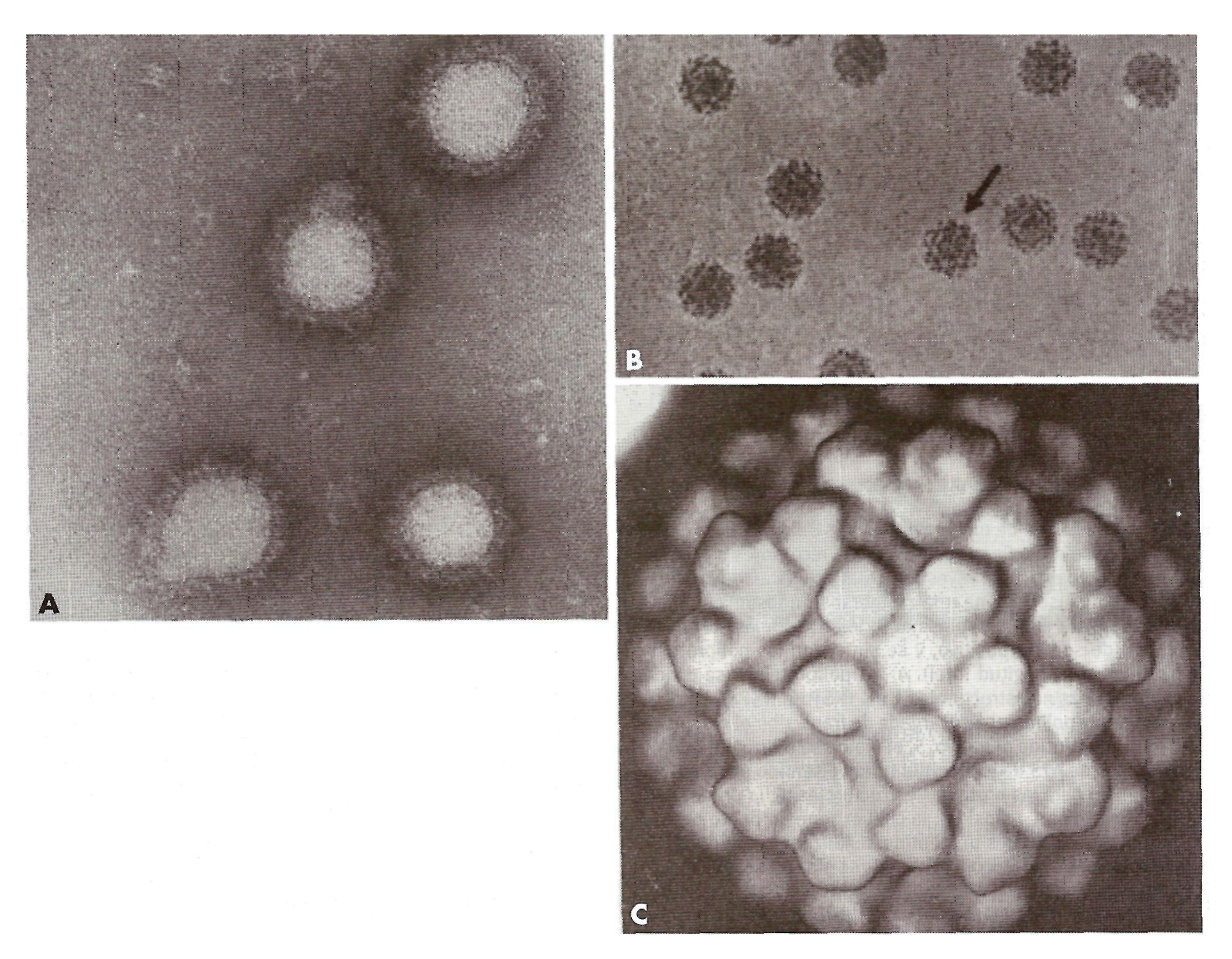


FIGURA 63-1. Morfología de los alfavirus. A. Mediante tinción negativa se puede identificar el entorno de la envoltura y las puntas glucoproteicas del virus Sindbis. B. Mediante la microscopía electrónica se consigue observar la morfología del virión con mayor detalle. C. Representación de la superficie del virus Sindbis obtenida procesando las imágenes de microscopio crioelectrónico que indican que la envoltura está fuertemente unida y determina la forma y la simetría de la cápside. (Tomado de Fuller SD: The T4 envelope of Sindbis virus is organized by interaction with a complementary T3 capsid. Ce//48:923-934,1987.)

asocia el polipéptido en formación al retículo endoplásmico. Se traducen las glucoproteínas de la envoltura, las cuales son glucosiladas y separadas de la porción restante de la poliproteína para producir las puntas glucoproteicas El, E2 y E3. La E3 se desprende de la mayoría de las puntas glucoproteicas de los alfavirus. Las glucoproteínas son procesadas por la maquinaria celular normal en el interior del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, y también se acetilan y alquilan con ácidos grasos de cadena larga (véase figura 63-2). Finalmente, las glucoproteínas de los alfavirus se transfieren de forma eficiente a la membrana plasmática.

Las proteínas C se unen al ARN del genoma poco después de su síntesis para formar una cápside icosaédrica. Una vez se ha completado este paso, la cápside se une a fragmentos de la membrana que expresan las glucoproteínas víricas. La cápside de los alfavirus posee puntos de unión para el extremo C-terminal de la punta glucoproteica que tensan fuertemente la envoltura alrededor de la cápside, como si se empaquetase en plástico (véanse figuras 63-1 y 63-2). Después los alfavirus se liberan por gemación a través de la membrana plasmática.

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN DE LOS FLAVIVIRUS

Los flavivirus también tienen genoma ARN de cadena positiva y envoltura. Sin embargo, los viriones de los flavivirus son ligeramente menores que los de los alfavirus (diámetro de 37 a 50 nm), el ARN no tiene una secuencia de poliadenilato y el virus carece de una estructura de cápside visible en el virión. La mayoría de los flavivirus están serológicamente interrelacionados y los anticuerpos frente a un virus pueden neutralizar a otro.

La adhesión y penetración de los flavivirus se produce de la misma forma como se ha descrito para los alfavirus, pero los flavivirus también se pueden adherir a los receptores Fe de los macrófagos, monocitos y otras células cuando el virus está revestido con un anticuerpo. De hecho el anticuerpo aumenta la infectividad de estos virus proporcionándoles nuevos receptores y estimulando la absorción del virus por parte de estas células diana.

Las principales diferencias entre los alfavirus y los flavivirus radican en la organización de sus genomas y sus mecanismos de síntesis proteica. Todo el genoma del flavivirus se traduce en una única poliproteína, en un proceso más parecido

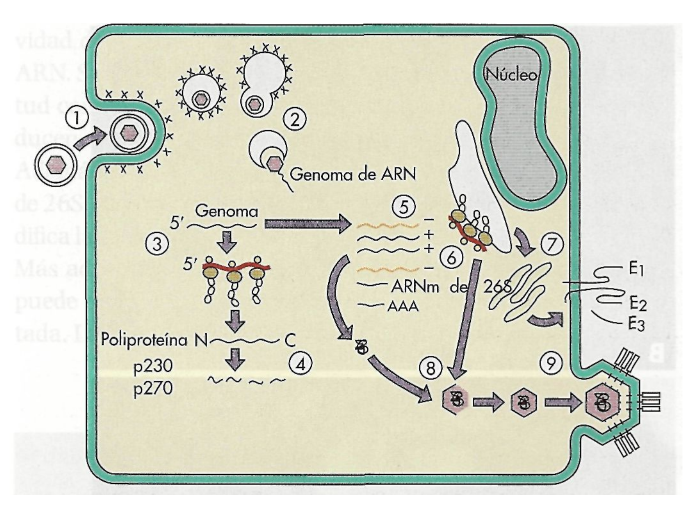


FIGURA 63-2. Replicación de un togavirus. Virus del bosque de Semliki. 1, el virus del bosque de Semliki se une a los receptores celulares y es internalizado en una vacuola revestida. 2, al acidificarse el endosoma, la envoltura vírica se fusiona a la membrana endosómica para liberar la nucleocápside en el citoplasma. 3, los ribosomas se unen al genoma de ARN de sentido positivo, y se sintetizan las poliproteínas precoces p230 y p270 (longitud total). 4, las poliproteínas se dividen para producir proteínas no estructurales 1 a 4 (NSP1 a NSP4), entre las que se encuentra una polimerasa encargada de transcribir el genoma en un molde de ARN de sentido negativo. 5, el molde se utiliza para producir ARNm genómico de 42S de la longitud total de sentido positivo, y un ARNm tardío de 26S para las proteínas estructurales. 6, lo primero que se traduce es la proteína C (cápside), la cual expone un punto de escisión para proteasas, y después un péptido señalizador para la asociación con el retículo endoplásmico. 7, después se elaboran las glucoproteínas E, las cuales son glucosiladas, se procesan en el aparato de Golgi y se transfieren a la membrana plasmática. 8, las proteínas de la cápside se ensamblan con el ARN del genoma de 42S y luego se asocian a las regiones de las membranas citoplásmica y plasmática que contienen las puntas proteínicas El, E2 y E3. 9, el virus abandona la célula por gemación a través de la membrana plasmática.

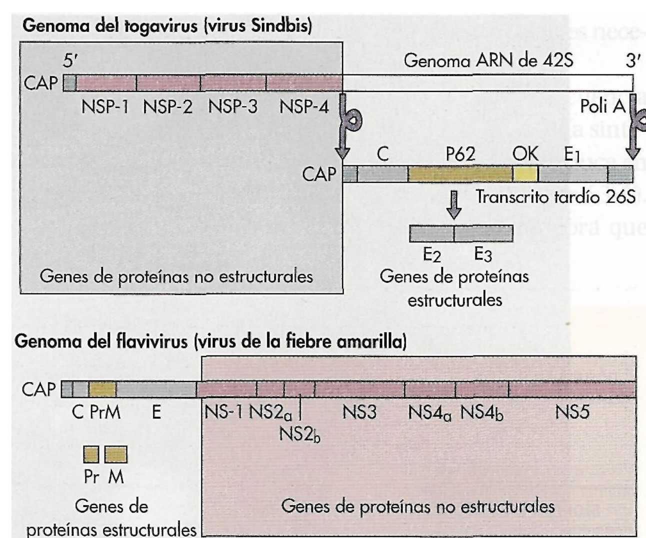


FIGURA 63-3. Comparación entre los genomas de los togavirus (alfavirus) y los flavivirus. *Alfavirus,* las actividades enzimáticas se traducen a partir del extremo 5' del genoma, favoreciendo su traducción rápida y precoz, tas proteínas estructurales se traducen después a partir de un ARNm más pequeño transcrito de un molde de genoma. *Flavivirus,* los genes de las proteínas estructurales de los ñavivirus están en el extremo 5' del ARNm de genoma, y solamente se produce un tipo de poliproteína que representa todo el genoma. Poli A, poliadenilato. (Modificado de Hahn CS et al: *Annu Rev Microbiol* 44:649-688, Copyright 1990 by Annual Reviews, www.AnnualReviews.org.)

al de los picornavirus que al de los alfavims (figura 63-3). En consecuencia, no existe ninguna diferencia temporal en la traducción de las distintas proteínas víricas. La poliproteína producida por el genoma del virus de la fiebre amarilla contiene cuatro proteínas no estructurales, entre las que cabe citar una proteasa y una polimerasa de ARN dependiente de ARN, junto a proteínas estructurales de la cápside y de la envoltura.

A diferencia del genoma de los alfavirus, los genes estructurales se hallan en el extremo 5' del genoma del flavivirus. El resultado es que las porciones de las poliproteínas que contienen las proteínas estructurales (no las catalíticas) se sintetizan en primer lugar y con mayor eficacia. Esta disposición puede permitir la producción de un mayor número de proteínas estructurales, si bien reduce la eficacia de la síntesis de las proteínas no estructurales y el inicio de la replicación vírica. Esta característica de los flavivirus puede contribuir al retraso en la detección de su replicación.

Otro rasgo diferencial de los flavivirus es la adquisición de su envoltura por gemación en vesículas intracelulares en lugar de en la superficie celular. Después el virus se libera por exocitosis o por mecanismos de lisis celular. Esta vía es menos eficaz y el virus puede quedar retenido dentro de la célula.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Puesto que los arbovirus se adquieren por picadura de un artrópodo como un mosquito, la comprensión de las enfermedades hace necesario conocer la evolución de la infección tanto en el anfitrión vertebrado como en el vector invertebrado. Estos virus pueden provocar infecciones líticas o persistentes tanto en vertebrados como en invertebrados (cuadro 63-2). Las infecciones de invertebrados acostumbran a ser persistentes con una continua producción de virus.

La destrucción de una célula infectada es el resultado de una combinación de agresiones inducidas por el virus. La gran cantidad de ARN vírico producido durante la replicación y transcripción del genoma comporta la inhibición del ARNm celular, lo que impide su unión a los ribosomas. El aumento de la permeabilidad de la membrana de la célula diana y los cambios en las concentraciones iónicas pueden alterar las actividades enzimáticas y favorecer la traducción del ARNm vírico antes de la del ARNm celular. El desplazamiento del ARNm celular de la infraestructura de síntesis proteica impide la reconstrucción y el mantenimiento de la célula, y es la causa principal de la muerte de las células infectadas por el virus. Algunos alfavirus, como el virus de la encefalitis equina occidental (EED), elaboran una nucleótido-trifosfatasa que degrada los desoxirribonucleótidos, eliminando incluso el sustrato para la producción de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Los mosquitos hembra adquieren los alfavirus y flavivirus al alimentarse de sangre de un **anfitrión vertebrado viré-**

CUADRO 63-2. Mecanismos patogénicos de los togavirus y los flavivirus

Los virus son citolíticos, excepto el de la rubéola
Los virus provocan una infección sistémica y viremia
Los virus son buenos inductores de interferón, lo que puede contribuir a los síntomas gripales de la infección
Son arbovirus, excepto el de la rubéola y el de la hepatitis C
Los flavivirus pueden infectar células de la estirpe monocitos-macrófagos. Los anticuerpos no neutralizantes pueden favorecer la infección por flavivirus vía receptores Fc de los macrófagos

	Síndrome gripal	Encefalitis	Hepatitis	Hemorragia	*Shock*
Dengue	+		+	+	+
Fiebre amarilla	+		+	+	+
Encefalitis de San Luis	+	+			
Encefalitis del Nilo occidental	+	+			
Encefalitis de Venezuela	+	+			
Encefalitis equina occidental	+	+			
Encefalitis equina oriental	+	+			
Encefalitis japonesa	+	+			

mico. El anfitrión vertebrado debe mantener una viremia suficiente para permitir que el mosquito pueda ingerir el virus. A continuación, el virus infecta las células epiteliales del intestino medio del mosquito, atraviesa la lámina basal del intestino para alcanzar el torrente circulatorio y desde allí infecta las glándulas salivales. El virus establece una infección persistente y se multiplica en estas células hasta alcanzar títulos muy altos. Posteriormente, las glándulas salivales liberan el virus junto a la saliva. Sin embargo, no todas las especies de artrópodos toleran este tipo de infección. Por ejemplo, el vector normal del virus EEO es el mosquito *Culex tarsalis,* pero ciertas cepas de virus se limitan al intestino medio de este mosquito, no pueden infectar sus glándulas salivales y, por tanto, no se pueden transmitir al ser humano.

El mosquito hembra regurgita la saliva que contiene el virus en la circulación sanguínea del anfitrión al realizar una picadura, permitiendo que entre en contacto con las células diana vulnerables, como las células del endotelio capilar, los monocitos y los macrófagos.

La naturaleza de la enfermedad provocada por los alfavirus y los flavivirus está determinada principalmente por: 1) el tropismo celular específico de cada tipo de virus; 2) la concentración del virus infectante, y 3) la respuesta individual a la infección. Estos virus suelen provocar una **enfermedad sistémica moderada, encefalitis, afectación artrogénica** o **enfermedad hemorrágica.**

La viremia inicial produce síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, cefalea, dolor de espalda y otros síntomas gripales a los 3-7 días del inicio de la infección. Algunos de estos síntomas se pueden atribuir a los efectos del interferon producido como respuesta a la viremia y la infección de las células del anfitrión. La viremia se considera una enfermedad sistémica moderada, y la mayoría de infecciones víricas no progresa más allá de este punto.

Tras la replicación en las células del sistema reticuloendotelial puede producirse una viremia secundaria. Esta viremia puede generar una cantidad suficiente de virus para infectar órganos diana como el cerebro, el hígado, la piel y los vasos sanguíneos, dependiendo del tropismo tisular del virus (figura 63-4). El virus accede al cerebro mediante la infección de las células endoteliales que revisten los pequeños vasos del cerebro o el plexo coroide.

Las principales células diana de los flavivirus son las que derivan de la estirpe de monocitos-macrofagos. A pesar de que estas células se encuentran en todo el organismo y pueden tener distintas características, expresan receptores Fe para los anticuerpos y secretan citocinas tras la invasión. La infección por flavivirus se multiplica de 200 a 1.000 veces por efecto de los anticuerpos antivíricos no neutralizantes que estimulan la unión del virus a los receptores Fe y su introducción en la célula.

RESPUESTA INMUNITARIA

Se desencadena tanto una respuesta inmunitaria humoral como celular, y ambas son importantes para el control de la infección primaria y la prevención de futuras infecciones por alfavirus y flavivirus. La replicación de los alfavirus y los flavivirus produce una copia intermedia de ARN bicatenario que es un buen inductor del interferon alfa y del beta. Ambos tipos de interferon aparecen en el torrente circulatorio y limitan la replicación del virus; esto también estimula la respuesta inmunitaria, aunque a la vez provoca la aparición de síntomas gripales característicos de la enfermedad sistémica moderada.

La inmunoglobulina (Ig) M circulante se sintetiza a los 6 días del comienzo de la infección, seguida de la producción de IgG. Los anticuerpos bloquean la diseminación epidémica del virus y la infección subsiguiente de otros tejidos. La inmunidad

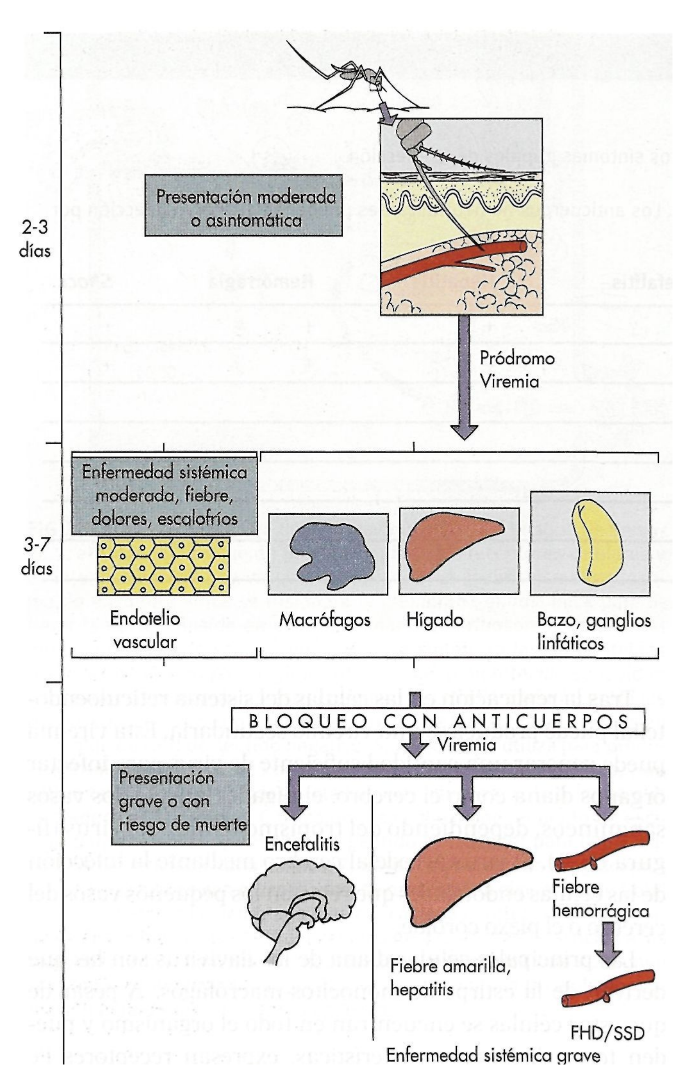


FIGURA 63-4. Síndromes patológicos de los alfavirus y los flavivirus. La viremla primaria puede aparecer unida a una enfermedad sistémica moderada. La mayoría de infecciones se limitan a esto. Si se produce una cantidad suficiente de virus durante la viremia secundaría para eludir la protección ¡nmunitaria y alcanzar los tejidos diana críticos, puede aparecer enfermedad sistémica grave o encefalitis. En el caso del virus dengue, un nuevo contagio con otra cepa puede provocar la fiebre hemorrágica del dengue grave (FHD), que puede originar un síndrome de *shock* del dengue (SSD) debido a la pérdida de líquidos de la circulación.

frente a un flavivirus puede conferir un cierto grado de protección frente a la infección por otros flavivirus al reconocer los antígenos comunes de tipo expresados por todos los virus de la familia. La inmunidad celular también desempeña una notable función en el control de la infección primaria.

La inmunidad frente a estos virus es un arma de doble filo. Un anticuerpo no neutralizante puede favorecer la entrada de los flavivirus en los macrófagos y otras células que expresan receptores Fe. Este tipo de anticuerpos se puede generar frente a una cepa relacionada de virus en la que el epítopo neutralizante no se exprese o sea diferente. La inflamación derivada de la respuesta inmunitaria celular puede destruir los tejidos y contribuir significativamente a la patogenia de la encefalitis. También pueden darse reacciones de hipersensibilidad, como una hipersensibilidad de tipo retardado, la formación de inmunocomplejos con viriones y antígenos víricos, y la activación del complemento. Pueden debilitar la vasculatura y provocar roturas en ella, lo que dará lugar a síntomas hemorrágicos. Las respuestas inmunitarias frente a una cepa relacionada del virus del dengue que no detengan la infección pueden estimular la inmunopatogenia, provocando una fiebre hemorrágica del dengue o un síndrome de *shock* del dengue.

EPIDEMIOLOGÍA

Los alfavirus y la mayoría de los flavivirus son arbovirus típicos (cuadro 63-3). Para ser un arbovirus, el virus ha de ser capaz de: 1) infectar tanto a vertebrados como invertebrados; 2) iniciar una viremia suficiente en un anfitrión vertebrado durante un tiempo suficiente como para permitir que el vector invertebrado llegue a ingerir el virus, y 3) iniciar una infección productiva persistente de las glándulas salivales del invertebrado que genere la cantidad de virus necesaria para infectar a otros anfitriones animales. **El ser humano acostumbra a ser un anfitrión «terminal»,** puesto que no puede transmitir de nuevo el virus al vector al no mantener una viremia persistente. *Si el virus no se encuentra en la sangre, el mosquito no puede obtenerlo.* Sin embargo, se puede producir un ciclo de infección completo cuando el vector artrópodo transmite el virus a un organismo anfitrión vulnerable inmunológicamente virgen **(reservorio)** en el que se multiplica, permitiendo la reinfección de otros artrópodos (figura 63-5). En la tabla 63-2 se indican los vectores, los anfitriones naturales y la distribución geográfica de los alfavirus y los flavivirus más representativos.

Estos virus acostumbran a estar restringidos a un vector artrópodo específico, su anfitrión vertebrado y su nicho ecológico. El vector más habitual es el mosquito, pero algunos arbovirus también se difunden a través de garrapatas y moscas de la arena. Incluso en una región tropical plagada de mosquitos, la diseminación de estos virus sigue estando restringida a un género específico de mosquitos. No todos los artrópodos pueden actuar como buenos vectores de todos los virus. Por ejemplo, *Culex quinquefasciatus* es resistente a la infección por el virus EEO (alfavirus) pero es un vector excelente del virus de la encefalitis de San Luis (flavivirus).

Las aves y los pequeños mamíferos son los reservónos habituales de los alfavirus y los flavivirus, aunque tanto los reptiles como los anfibios pueden actuar como anfitriones. Pueden aparecer grandes poblaciones de animales virármeos de estas especies que permiten continuar con el ciclo infeccioso del virus.

En 1999 se produjo una epidemia de encefalitis vírica del Nilo occidental (VNO) en la ciudad de Nueva York (EE.UU.) que se caracterizó por la muerte inusual de aves cautivas del zoo del Bronx, así como cornejas, arrendajos y otras aves silvestres. Mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI) se demostró que estas aves

CUADRO 63-3. Epidemiología de los togavirus y flavivirus

Factores de la enfermedad/víricos:
Virus con envoltura que deben permanecer en ambientes húmedos y que se pueden inactivar por la desecación, jabón y detergentes
El virus puede infectar a mamíferos, aves, reptiles e insectos
Puede provocar infecciones asintomáticas o ¡nespecíficas (fiebre gripal o escalofríos), encefalitis, fiebre hemorrágica o artritis

Transmisión:
Artrópodos específicos característicos de cada virus (zoonosis: arbovirus)

¿Quién corre riesgos?:
Los individuos que entran en el nicho ecológico del artrópodo: arbovirus

Geografía/estación:
Las regiones endémicas de cada arbovirus están determinadas por el habitat del mosquito u otros vectores
El mosquito *Aedes,* portador del dengue y la fiebre amarilla, se encuentra en áreas urbanas y en zonas con agua estancada
El mosquito *Culex,* portador de los virus de la encefalitis de San Luis y la encefalitis del NIlo occidental, aparece en zonas forestales y urbanas
La enfermedad es más frecuente en verano

Métodos de control:
Se deben eliminar los mosquitos y los lugares donde se reproducen
Existen vacunas vivas atenuadas frente al virus de la fiebre amarilla y al virus de la encefalitis japonesa

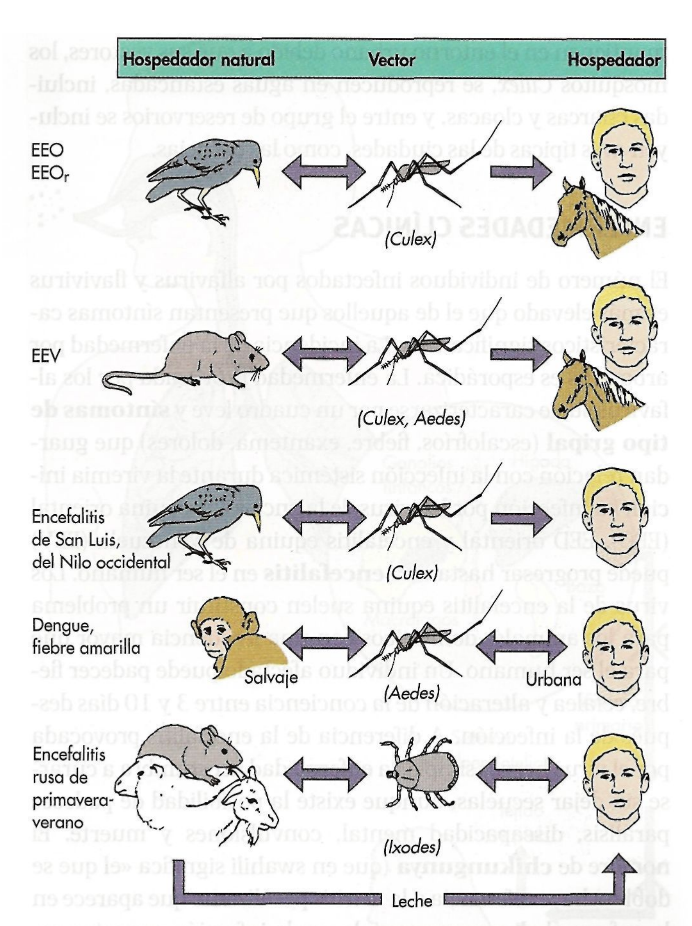


FIGURA 63-5. Patrones de transmisión de los alfavirus y los flavlvirus. Las aves y los mamíferos de pequeño tamaño actúan como anfitriones, de modo que mantienen y amplifican un arbovirus, el cual se disemina a través de un vector insecto tras alimentarse de la sangre de aquellos. Las flechas dobles indican un ciclo de replicación en el organismo anfitrón (entre los que se encuentra el ser humano) y el vector. Las infecciones sin transmisión del virus al vector están indicadas por una flecha sencilla. EEO, encefalitis equina occidental; EEO$_r$, encefalitis equina oriental; EEV, encefalitis equina de Venezuela.

y los mosquitos *Culex pipiens* de la región eran positivos al genoma vírico. Desde el año 1999, el VNO se ha desplazado cada año en sentido occidental a lo ancho de EE.UU.. Este virus establece una viremia suficiente en el ser humano como para constituir un factor de riesgo de transmisión a través de transfusiones sanguíneas. La demostración de dos casos ha obligado a efectuar un cribado de la infección en los donantes de sangre y a rechazar a aquellos que presenten fiebre y cefalea durante la semana anterior a la donación.

Las enfermedades por arbovirus aparecen durante los meses de verano y las estaciones lluviosas, cuando los artrópodos se reproducen y los arbovirus realizan su ciclo vital en los reservorios (aves), un artrópodo (p. ej., mosquitos) y el anfitrión humano. Este ciclo mantiene e incrementa la cantidad de virus presente en el entorno. En invierno no hay vectores para mantener el virus. El virus puede: 1) persistir en las larvas o huevos del artrópodo, en los reptiles o en los anfibios locales, o 2) emigrar con las aves y volver durante el verano.

Cuando los individuos viajan al nicho ecológico del mosquito vector, corren el riesgo de infectarse con el virus. Las zonas de agua encharcada, conducciones de alcantarillado y vertederos de basura de las ciudades también pueden constituir un lugar de proliferación de los mosquitos como *Aedes aegypti*, el vector de la fiebre amarilla, dengue y chikungunya. Por tanto, el aumento de la población de estos mosquitos hace que la población humana corra riesgo de infección. Los departamentos de salud de muchas zonas controlan las aves y mosquitos que atrapan por si tienen arbovirus, y cuando es necesario aplican medidas de control, como pulverización de insecticidas.

Los brotes urbanos de infecciones por arbovirus se producen cuando los reservorios de los virus son personas o animales urbanos. El ser humano puede constituir un reservorio de los virus de la fiebre amarilla, dengue y chikungunya (véase figura 63-5). Los virus se mantienen en los mosquitos *Aedes* en un **ciclo selvático,** en el que los monos constituyen el anfitrión natural, así como en un **ciclo urbano,** en el que el anfitrión es el ser humano. *A. aegypti,* vector de todos estos virus, es un mosquito doméstico. Se reproduce en piscinas, zonas donde hay agua acumulada y alcantarillas abiertas. Cuando se producen numerosas infecciones asintomáticas en poblaciones muy densas, se consiguen suficientes anfitriones humanos para el virus para que estos se diseminen de manera continua. Los virus de las encefalitis de San Luis y del Nilo occidental se

mantienen en el entorno urbano debido a que sus vectores, los mosquitos *Culex*, se reproducen en aguas estancadas, incluidas charcas y cloacas, y entre el grupo de reservorios se incluyen aves típicas de las ciudades, como las cornejas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

El número de individuos infectados por alfavirus y flavivirus es más elevado que el de aquellos que presentan síntomas característicos significativos. La incidencia de la enfermedad por arbovirus es esporádica. La enfermedad provocada por los alfavirus suele caracterizarse por un cuadro leve y **síntomas de tipo gripal** (escalofríos, fiebre, exantema, dolores) que guardan relación con la infección sistémica durante la viremia inicial. La infección por los virus de la encefalitis equina oriental (EEO), EED oriental y encefalitis equina de Venezuela (EEV) puede progresar hasta una **encefalitis** en el ser humano. Los virus de la encefalitis equina suelen constituir un problema para los animales domésticos con una frecuencia mayor que para el ser humano. Un individuo afectado puede padecer fiebre, cefalea y alteración de la conciencia entre 3 y 10 días después de la infección. A diferencia de la encefalitis provocada por el virus herpes simple, la enfermedad acostumbra a curarse sin dejar secuelas, aunque existe la posibilidad de padecer parálisis, discapacidad mental, convulsiones y muerte. El nombre de **chikungunya** (que en swahili significa «el que se dobla») hace referencia a la artritis paralizante que aparece en la enfermedad grave provocada por la infección por estos patógenos. A pesar de que abunda sobre todo en Sudamérica y África occidental, esta enfermedad puede extenderse a EE.UU. debido al retorno de su vector, el mosquito *A. aegypti.*

La mayoría de infecciones por flavivirus son relativamente benignas, aunque pueden aparecer **meningitis aséptica** y una afectación de **encefalitis** o **enfermedad hemorrágica** graves. Los virus de la encefalitis son el virus de San Luis, virus **del Nilo occidental,** virus de la encefalitis japonesa, virus del valle de Murray y virus de la encefalitis rusa de primavera-verano. Los síntomas y los cuadros son similares a los de las encefalitis provocadas por togavirus. Cada año en EE.UU. se detectan cientos o miles de casos de encefalitis de San Luis. Aproximadamente el 20% de los sujetos infectados por el VNO presentará fiebre del Nilo occidental caracterizada por la presencia de fiebre, cefalea, cansancio y dolor corporal, en ocasiones acompañada de un exantema cutáneo en el tronco del organismo y adenopatfa de unos pocos días de duración. Alrededor del 1 % de los sujetos infectados por este virus padecerá encefalitis, meningitis o meningoencefalitis.

Los virus hemorrágicos son el del dengue y el de la fiebre amarilla. El **virus del dengue** es un importante problema mundial, puesto que cada año se producen hasta 100 millones de casos de fiebre del dengue y 250.000 casos de **fiebre hemorrágica del dengue (FHD).** El virus y su vector están presentes en las regiones central y norte de Sudamérica, aunque la enfermedad no sea endémica en EE.UU.. La incidencia de la FHD más grave se ha cuadruplicado desde 1985. La fiebre del dengue también se conoce como **fiebre rompehuesos;** los síntomas y signos consisten en fiebre elevada, cefalea, eritema y dolor de espalda y de huesos que duran de 6 a 7 días. Cuando se produce un nuevo contacto con alguna de las otras cuatro cepas relacionadas con él, el dengue también puede provocar FHD y **síndrome de *shock* del dengue (SSD).** Los anticuerpos no neutralizantes estimulan la entrada de los virus en los macrófagos, lo que activa los linfocitos de memoria T, provoca la secreción de citocinas inflamatorias e inicia las reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones provocan debilidad y rotura de los vasos sanguíneos, hemorragia interna y pérdida de plasma, lo que da lugar a síntomas de *shock* y hemorragia interna. En Cuba, en 1981, el virus dengue-2 infectó a una población que previamente se había contagiado con virusdengue-lentrel977yl980,loque provocó una epidemia con más de 100.000 casos de FHD/SSD y 168 muertes.

Las infecciones de **fiebre amarilla** se caracterizan por una enfermedad sistémica grave con degeneración de hígado, ríñones y corazón, así como hemorragias. La afectación hepática provoca ictericia de la que se deriva el nombre de la enfermedad, aunque también pueden producirse hemorragias gastrointestinales masivas («vómito negro»). La tasa de mortalidad asociada a la fiebre amarilla durante una epidemia puede llegar a ser hasta del 50%.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Los alfavirus y flavivirus se pueden cultivar en estirpes celulares de vertebrados y de mosquito, pero la mayoría son difíciles de aislar. La infección se puede detectar por medio de estudios citopatológicos, inmunofluorescencia y hemadsorción de hematíes de ave. Para la detección y la caracterización se puede recurrir a la PCR-TI del ARN genómico o del ARN vírico en sangre u otro tipo de muestras. Tras el aislamiento, el ARN vírico también se puede distinguir identificando las «huellas» de ARN del genoma. Los anticuerpos monoclonales frente a cada tipo de virus se han convertido en una herramienta muy útil para distinguir cada una de las especies y cepas.

Se puede utilizar una gran variedad de métodos serológicos para diagnosticar las infecciones, incluyendo la inhibición de la hemaglutinación, pruebas de inmunoabsorción ligadas a enzimas y aglutinación con látex. La presencia de IgM específica o un incremento del título al cuádruple entre el nivel del suero de la fase aguda y el de la fase convaleciente indica una infección reciente. En muchos casos la reactividad cruzada serológica entre los virus limita la posibilidad de distinción de la especie vírica causante de la infección.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Para las enfermedades provocadas por los arbovirus no existe otro tratamiento que no sea el complementario. *La forma más fácil de prevenir la diseminación de cualquier arbovirus consiste en*

la eliminación de sus vectores y sus zonas de reproducción. Desde 1900, cuando Walter Reed y cois, descubrieron que la fiebre amarilla se transmitía por el *A. aegypti,* el número de casos se redujo de 1400 a ninguno en el plazo de 2 años simplemente con el control de la población del mosquito. Muchos servicios de salud pública controlan las poblaciones de aves y de mosquitos de cualquier región en la que existan arbovirus, y periódicamente aplican pulverizadores para reducir la población de mosquitos. Una buena medida preventiva es evitar las zonas de reproducción del mosquito vector.

Existen vacunas atenuadas frente al virus de la fiebre amarilla, y vacunas inactivadas frente a EEO, EEO oriental y los virus de las encefalitis japonesa y de la encefalitis rusa de primavera-verano. Estas vacunas van dirigidas a las personas que trabajan con el virus o que tienen riesgo de entrar en contacto con él. Existe una vacuna atenuada frente al virus EEV, pero sólo para animales domésticos. No se ha desarrollado ninguna vacuna frente al virus del dengue debido al riesgo de estimulación inmunitaria de la enfermedad tras una exposición ulterior.

La vacuna frente a la fiebre amarilla se prepara a partir de la cepa 17D aislada de un paciente en 192 7 y cultivada durante períodos prolongados en cultivos tisulares de mono y mosquito, tejido embrionario y huevos embrionados. La vacuna se administra por vía intradérmica y genera una inmunidad para toda la vida frente a la fiebre amarilla, y posiblemente frente a otros flavivirus que presentan reacción cruzada.

Virus de la rubéola

El virus de la rubéola tiene las mismas propiedades estructurales y modo de replicación que los restantes togavirus. A diferencia de los otros togavirus, la rubéola es un **virus respiratorio y no provoca efectos citopatológicos identificables.**

La rubéola es uno de los cinco **exantemas clásicos de la infancia,** siendo los otros cuatro el sarampión, la roséola, el eritema infeccioso y la viruela. Los médicos alemanes fueron los primeros que distinguieron la rubéola, que en latín significa «rojo pequeño», del sarampión y otros exantemas; por eso el nombre común de la enfermedad es **sarampión alemán.** En 1941, un astuto oftalmólogo australiano, Norman McAlister Gregg, descubrió que la infección materna de la rubéola era la causa de las cataratas congénitas. Desde entonces la infección materna por rubéola se ha relacionado con otras **anomalías congénitas graves.** Este hallazgo estimuló el desarrollo de un programa único para vacunar a los niños e impedir la infección de las mujeres embarazadas y los recién nacidos.

PATOGENIA E INMUNIDAD

El virus de la rubéola no es citolítico, pero tiene efectos citopatológicos limitados en determinadas estirpes celulares, como las Vero y RK13. La replicación de la rubéola impide la replicación de picornavirus superinfectantes (en un proceso conocido como **interferencia heteróloga).** Esta propiedad permitió los primeros aislamientos del virus de la rubéola en 19 6 2.

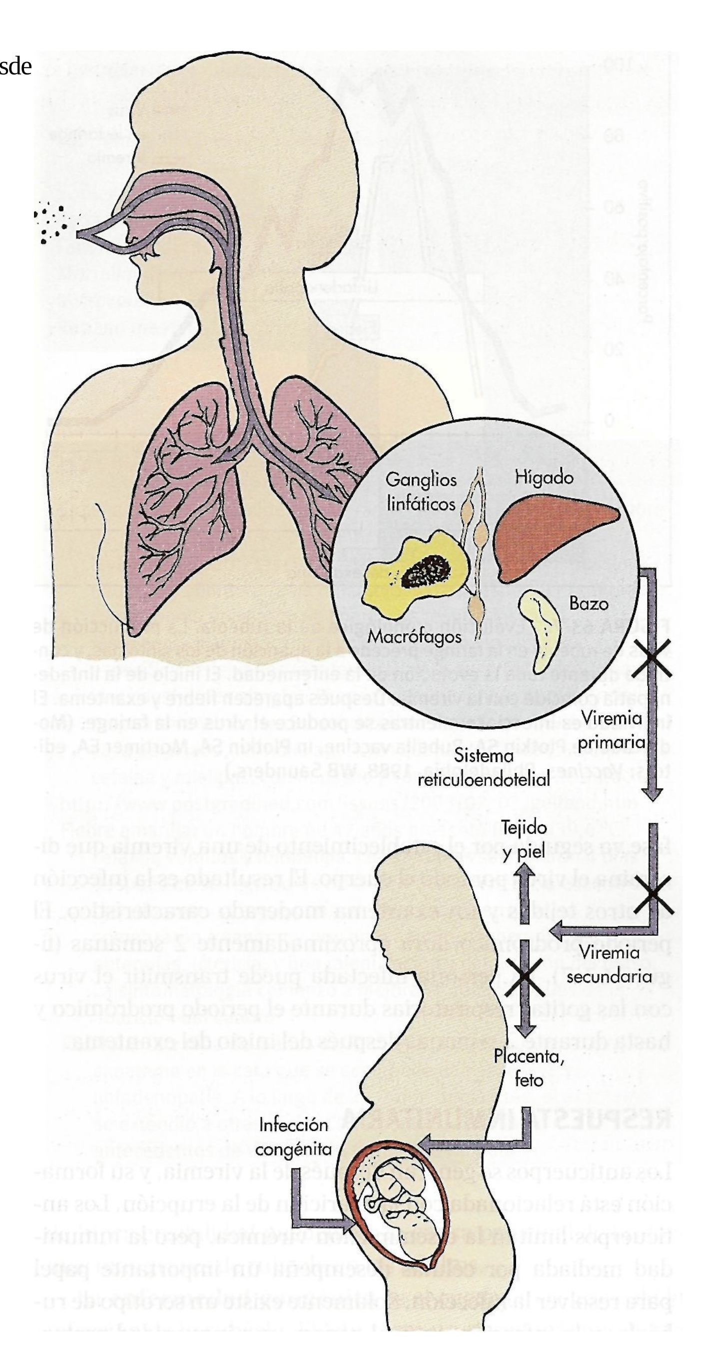


FIGURA 63-6. Diseminación del virus de ta rubéola en el interior del anfitrión. La rubéola entra e infecta la nasofaringe y los pulmones, y después se disemina a los ganglios linfáticos y al sistema monocítico-macrofágico. La viremia resultante extiende el virus a otros tejidos y a la piel. Los anticuerpos circulantes pueden inhibir la transmisión del virus en los puntos indicados *(X).* En una mujer embarazada inmunodeficiente, el virus puede infectar la placenta y pasar al feto.

La rubéola infecta las vías respiratorias superiores y después se extiende hasta los ganglios linfáticos locales, lo que coincide con un período de linfadenopatía (figura 63-6). Esta

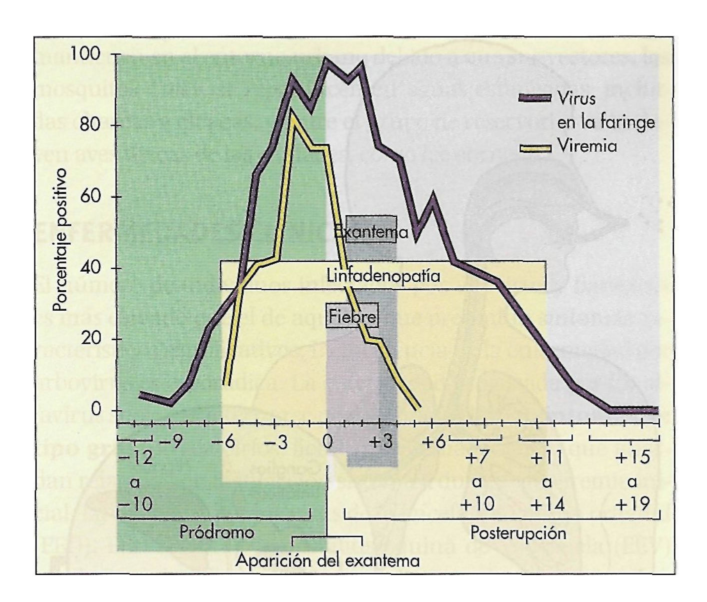


FIGURA 63-7. Evolución cronológica de la rubéola. La producción de virus de rubéola en la faringe precede a la aparición de los síntomas, y continúa durante toda la evolución de la enfermedad. El inicio de la linfadenopatía coincide con la viremia. Después aparecen fiebre y exantema. El individuo es infeccioso mientras se produce el virus en la faringe. (Modificado de Plotkin SA: Rubella vaccine. In Plotkin SA, Mortimer EA, editors: *Vaccines,* Philadelphia, 1988, WB Saunders.)

fase va seguida por el establecimiento de una viremia que disemina el virus por todo el cuerpo. El resultado es la infección de otros tejidos y un exantema moderado característico. El período prodrómico dura aproximadamente 2 semanas (figura 63-7). La persona infectada puede transmitir el virus con las gotitas respiratorias durante el período prodrómico y hasta durante 2 semanas después del inicio del exantema.

RESPUESTA INMUN1TARIA

Los anticuerpos se generan después de la viremia, y su formación está relacionada con la aparición de la erupción. Los anticuerpos limitan la diseminación virémica, pero la inmunidad mediada por células desempeña un importante papel para resolver la infección. Solamente existe un serotipo de rubéola, y la infección natural genera una inmunidad protectora durante toda la vida. Lo más importante es que los anticuerpos en el suero de la mujer embarazada impiden la diseminación del virus al feto. Es *muy probable que los inmunocomplejos provoquen la erupción u la artralgia que aparecen en la infección de la rubéola.*

INFECCIÓN CONGÉNITA

La infección por rubéola en una mujer embarazada puede provocar anomalías congénitas graves en su hijo. Si la madre no tiene anticuerpos, el virus se puede replicar en la placenta y transmitirse a la sangre fetal y, por tanto, a todo el feto. La rubéola se puede multiplicar en la mayoría de tejidos del feto. Aunque el virus no sea citolítico, la proliferación, mitosis y

CUADRO 63-4. Epidemiología del virus de la rubéola

Factores de la enfermedad/víricos:
La rubéola solamente infecta al ser humano
El virus provoca una enfermedad asintomática
Solamente existe un serotipo

Transmisión:
Vía respiratoria

¿Quién corre riesgos?:
Niños: Enfermedad exantemática moderada
Adultos: Enfermedad más grave con artritis o artralgia
Recién nacidos de menos de 20 semanas: Anomalías congénitas

Métodos de control:
Una vacuna atenuada que se administra como parte de la vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola (SPR)

estructura cromosómicas normales de las células del feto pueden alterarse como consecuencia de la infección. Las alteraciones pueden consistir en desarrollos inadecuados ie feto, recién nacidos de pequeño tamaño y efectos teratógenos asociados a la rubéola congénita. La naturaleza de e>:¿ trastorno está determinada por: 1) el tejido afectado y *2) l* fase de desarrollo interrumpida.

El virus puede persistir en ciertos tejidos como il cristalir: del ojo, durante 3 a 4 años, y se puede difundir hasta 1 año *Ú^y*-pues de nacer. La presencia del virus durante la madurad:: de la respuesta inmunitaria del recién nacido incluso puez-. tener un efecto de tolerancia sobre el sistema, impidiendo .: eliminación eficaz del virus tras su nacimiento. En el reciez nacido o lactante también pueden aparecer complejos inmunitarios que continúen provocando anomalías clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano es el único anfitrión de la rubéola ici-dro 63-4). El virus se transmite con las secreciones respiratoria y generalmente se adquiere durante la infancia. La disemir_— ción del virus antes de que aparezcan los síntomas o en ause::.\-. de ellos en condiciones de elevada densidad de población, co~:: las que se dan en las guarderías, facilitan el contagio.

Aproximadamente el 20% de las mujeres en edad repr:-ductora escapan a la infección durante la infancia y son susceptibles de padecerla a menos que se vacunen. En much: estados de EE.UU. se hacen análisis a las futuras madres r ar : comprobar si tienen anticuerpos frente a la rubéola.

Antes del desarrollo y aplicación de la vacuna de la rubéola, cada primavera se informaba de casos de rubéola en niñ: en edad escolar, y a intervalos regulares de 6-9 años se rr - ducían grandes epidemias. La gravedad de la epidemia *á* 1964 a 1965 en EE.UU. aparece claramente descrita en la labia 63-3. Durante esa epidemia se produjeron casos de ruc-óla congénita hasta en el 1% de todos los niños nacidos *±c* ciudades como Filadelfia. Sin embargo, desde que se desarr -

TABLA 63-3. Morbilidad estimada relacionada con la epidemia de rubéola de EE.UU. de 1964-1965

Cuadros clínicos	Número de afectados
Casos de rubéola	12.500.000
Artritis-artralgia	159.375
Encefalitis	2084
Muertes	
Muertes adicionales de neonatos	2100
Otras muertes	60
Muertes totales	2160
Muertes fetales adicionales	6250
Síndrome de rubéola congénita	
Niños sordos	8055
Niños sordos y ciegos	3580
Niños con retraso mental	1790
Otros síntomas de síndrome de rubéola congénita	6575
Total síndrome rubéola congénita	20.000
Abortos terapéuticos	5000

Del National Communicable Disease Center: *Rubella surveillance,* U.S. Department of Health, Education and Welfare, n.° 1, junio, 1969.

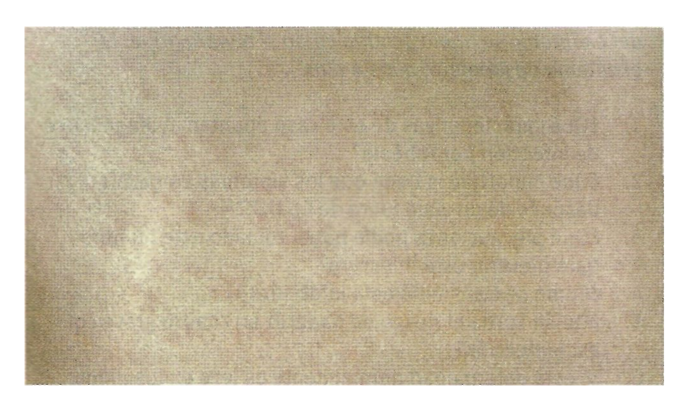


FIGURA 63-8. Imagen detallada del exantema de la rubéola. Se observan pequeñas máculas eritematosas. (Tomado de Hart CA, Broadwell RL: *A color atlas ofpediatric infectlous diseases,* London, 1992, Wolfe.)

lió la vacuna la incidencia de la rubéola y la rubéola congénita ha descendido por debajo del 1 y 0,1 por 100.000 embarazos, respectivamente.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Normalmente en los niños la rubéola es una enfermedad benigna. Tras un período de incubación de 14 a 21 días, los síntomas que aparecen en los niños consisten en 3 días con un **exantema maculopapuloso** o **maculóse»** con adenopatías (figura 63-8). Sin embargo, en los adultos la enfermedad puede ser más grave con problemas como dolor óseo y articular (artralgia y artritis) y (raramente) trombocitopenia o encefalopatía postinfección. Los efectos inmunopatológicos resultantes de la inmunidad mediada por células y las reacciones

CUADRO 63-5. Síntomas clínicos más prominentes del síndrome

Cataratas y otros defectos oculares
Lesiones cardíacas
Sordera
Retraso del crecimiento intrauterino
Falta de maduración
Mortalidad en el primer año
Microcefalia
Retraso mental

CUADRO 63-6 Resúmenes clínicos

Encefalitis del Nilo occidental: durante el mes de agosto, un hombre de 70 años de edad procedente de un área pantanosa de Lousiana (EE.UU.) presentó fiebre, cefalea, debilidad muscular, náuseas y vómitos. Tenía dificultades para responder preguntas. Evolucionó a un estado de coma. Los resultados de la resonancia magnética no revelaron ninguna localización específica de lesiones (a diferencia de la encefalitis asociada al virus del herpes simple). El cuadro evolucionó a Insuficiencia respiratoria y muerte. Su sobrina de 25 años, que vivía en la casa de al lado, refirió la aparición súbita de fiebre (39 °C), cefalea y mialgias, con náuseas y vómitos de 4 días de duración
http://www.postgradmed.com/issues/2003/07_03/gelfand.htm

Fiebre amarilla: un hombre de 42 años presentó fiebre (39,4 °C), cefalea, vómitos y lumbalgia. Los síntomas se iniciaron 4 días después de su regreso de un viaje a Sudamérica. Se encontró bien durante un breve período, pero pronto sus encías comenzaron a sangrar y presentó hematuria, hemoptisis, y petequias, ictericia, y una ralentización y debilitación del pulso. La sintomatología comenzó a mejorar 10 días después de la aparición del cuadro

Rubéola: una niña de 4 años de Rumania presentó un leve exantema en la cara que se acompañó de fiebre leve y linfadenopatía. A lo largo de los 3 días siguientes, el exantema se extendió a otras regiones corporales. Carecía de antecedentes de vacunación frente a la rubéola

de hipersensibilidad pueden ser la causa principal de las formas más graves de rubéola en los adultos.

La **enfermedad congénita** es el cuadro más grave de la infección de la rubéola. El feto corre un riesgo máximo hasta la vigésima semana de embarazo. La inmunidad materna frente al virus resultante de la exposición previa o de la vacunación impide la transmisión del virus al feto. Las manifestaciones más habituales de la infección congénita por rubéola son cataratas, retraso mental y sordera (cuadros 63-5 y 63-6; véase tabla 63-3). En los niños afectados la mortalidad intraútero y durante el primer año tras el nacimiento es elevada.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El aislamiento del virus de la rubéola es difícil y raramente se intenta. La presencia del virus se determina mediante la detección por PCR-TI del ARN vírico. Habitualmente el diagnóstico se confirma por la presencia de IgM específica antirru-

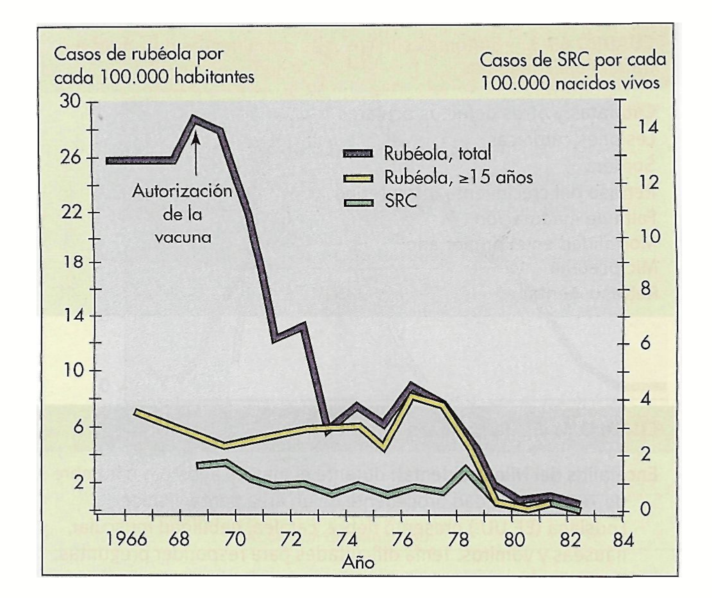


FIGURA 63-9. Efecto de la vacuna frente al virus de la rubéola sobre la Incidencia de la rubéola y el síndrome de la rubéola congénita (SRC). (Modificado de Williams MN, Preblud SR: Current trends: Rubella and congenital rubella-United States, 1983, *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 33:237-247, 1984.)

béola. También se utiliza un incremento del cuádruple del título de anticuerpos JgG entre los sueros de la lase aguda y de la fase convaleciente para detectar una infección reciente. Los anticuerpos frente a la rubéola se analizan al comienzo de la gestación para determinar el estado inmunitario de la mujer: en muchos estados este análisis es obligatorio.

Cuando es necesario el aislamiento del virus, acostumbra a obtenerse en la orina y se detecta mediante interferencia con la replicación del ecovirus 11 en cultivos celulares primarios de riñon de mono verde africano.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No se ha encontrado ningún tratamiento para la rubéola. La mejor forma de prevenirla es la vacunación con la cepa atenuada RA27/3 del virus, adaptada al frío (figura 63-9). Normalmente la vacuna atenuada de la rubéola se administra junto a las vacunas de sarampión y paperas **(vacuna SPR)** a los 24 meses de edad. Esta vacuna triple se incluye en los programas de atención sanitaria sistemática de los lactantes. La vacunación estimula tanto la inmunidad humoral como la celular.

El objetivo principal del programa de vacunación de rubéola es la prevención de la infección congénita reduciendo el número de personas sensibles en la población, especialmente niños; en consecuencia, existen menos madres seronegativas y menos probabilidades de que se expongan al virus por contacto con los niños. Puesto que solamente existe un serotipo de rubéola y el ser humano es el único reservorio, la vacunación de una gran proporción de la población puede reducir significativamente la probabilidad de exposición al virus.

CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Un hombre de negocios de 27 años presentó un cuadro de fiebre elevada, cefalea retroorbitaria grave e intenso dolor articular y de espalda 5 días después de regresar con su familia de un viaje a Malasia. Los síntomas duraron 4 días y después le salió un exantema en tas palmas de las manos y plantas de los pies que duró 2 días.

Al mismo tiempo, su hijo de 5 años presentó síntomas gripales moderados y después sufrió desmayos durante 2 a 5 días. El niño tenía las manos frías y húmedas, la cara roja y el cuerpo caliente. Tenía petequias en la frente y equimosis por todo el cuerpo. Se le hacían cardenales con mucha facilidad. La respiración y el pulso eran muy rápidos. Después se recuperó rápidamente a las 24 horas.

1. ¿Qué características de estos casos apuntan al diagnóstico de infección por virus del dengue?
2. ¿Qué importancia tenía el viaje a Malasia?
3. ¿Cuál fue el origen de la Infección del padre y del hijo?
4. ¿Cuál era la importancia y la base patogénica de las petequias y las equimosis del niño?

Dos semanas después de volver de un viaje a México, un hombre de 25 años presentó artralgia (dolores articulares) y un leve exantema que empezó en la cara y se extendió por todo el cuerpo. Comentó que unos días antes de la aparición del exantema se había sentido como si tuviera gripe. El exantema desapareció a los 4 días.

1. ¿Qué características de este caso apuntan al diagnóstico de infección por rubéola?
2. ¿Qué importancia tiene que los síntomas empezaran después de un viaje fuera de EE.UU.?
3. ¿Qué precauciones podía haber tomado este hombre para prevenir esta infección?
4. ¿Cómo se transmitió esta infección?
5. ¿Quién corría el riesgo de padecer un cuadro grave con esta infección?
6. Si esta enfermedad normalmente es leve en los niños, ¿por qué es tan importante su inmunización?

Bibliografía

Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991,Mosby.

Chambers TJ, Monath TP, editors: *The flaviviruses,* vol 60, *Pathogenesis and immunity; Advances in virus research,* vol 61, *Detection, diagnosis and vaccine development,* San Diego, CA, 2003, Elsevier-Academic Press.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Hahn CS et al: Flavivirus genome organization, expression, and replication, *AnnuRevMicrobiol*44:663-188,1990.

Johnson RT: *Viral infections of the nervous system,* Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Koblet H: The "merry-go-round": Alphaviruses between verté-brate and invertebrate cells, *Adv Virus Res* 38:343-403,1990.

Mackenzie JS, Barrett ADT, Deubel V: Japanese Encephalitis and West Nile Virases, *Curr Top Microbiol Immunol* 267, 2002.

Monath TP: Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines,* ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Plotkin SA, Reef S: Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA: *Vaccines,* ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders.

Stollar V: Approaches to the study of vector speciflcity for arboviruses: Model systems using cultured mosquito cells. In Maramorosch K et al, editors: *Advances in virus research,* vol 33, New York, 1987, Academic Press.

Strauss JH, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

Tsai TF: Arboviral infections in the United States, *Infecí Dis Clin NorthAm* 5:73-102,1991.

West Nile virus: National Institte of Allergy and Infectious Diseases fact sheet: Available online at www.niaid.nih.gov/factsheets/westnile.htm/



Las familias Bunyaviridae y Arenaviridae comparten diversas similitudes. Los virus pertenecientes a estas familias son virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena negativa, dotados de envoltura y con mecanismos semejantes de replicación. Producen zoonosis y casi todos los Bunyaviridae, pero no los Arenaviridae, son arbovirus. Muchos de los patógenos incluidos en estas familias originan encefalitis o enfermedad hemorrágica.

Bunyaviridae

Los Bunyaviridae constituyen un «supergrupo» que engloba, al menos, **200 virus de ARN segmentado** y **de cadena negativa dotados de una envoltura.** El supergrupo se divide, a su vez, en los siguientes cuatro géneros, basándose en características estructurales y bioquímicas: *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Uukuvirus*, *Nairovirus* y *Hantavirus* (tabla 64-1). La mayoría de los virus de la familia Bunyaviridae son **arbovirus** (transmitidos a través de artrópodos) que se diseminan por mosquitos, garrapatas o moscas, y son endémicos en el entorno del vector. Los **hantavirus** son una excepción a esta afirmación, ya que se transmiten a través de **roedores.**

ESTRUCTURA

Los virus de la familia Bunyaviridae son partículas prácticamente esféricas de 90 a 120 nm de diámetro (cuadro 64-1). La envoltura del virus contiene dos glucoproteínas (Gl y G2), e incluye tres moléculas de ARN de cadena negativa, los ARN grande (L), medio (M) y pequeño (S) que van asociados a proteínas para formar las nucleocápsides (tabla 64-2). Los segmentos del genoma de los virus de La Crosse y relacionados con la encefalitis de California son circulares. Las nucleocápsides incluyen una polimerasa de ARN dependiente de ARN proteína L) y dos proteínas no estructurales (NS_S, NS_m) (figura 64-1). A diferencia de otros virus de ARN de cadena negativa, Bunyaviridae **no posee ninguna proteína de matriz.** Los cinco géneros de Bunyaviridae se distinguen por diferencias en: 1) el número y tamaño de las proteínas del virión; 2) la longitud de las cadenas de genoma L, M y S, y 3) su transcripción.

REPLICACIÓN

Los bunyaviridae se replican de la misma forma que otros virus de cadena negativa con envoltura. En la mayor parte de los miembros de esta familia, la glucoproteína G interacciona con p-integrinas de la superficie celular y el virus se internaliza por medio de un proceso de endocitosis. La fusión de la envoltura con las membranas endosómicas como consecuencia de la acidificación de la vesícula comporta la liberación de la nucleocápside en el citoplasma y el comienzo de la síntesis del ARN mensajero (ARNm) y de proteínas. Al igual que el virus de la gripe, los bunyavirus toman la porción con cabeza del extremo 5' del ARNm para iniciar la síntesis de los ARNm víricos; sin embargo, a diferencia de aquel, este proceso tiene lugar en el citoplasma celular.

La cadena M codifica la proteína no estructural NS_m y las proteínas Gl (de adhesión vírica) y G2; la cadena L codifica la proteína L (polimerasa) (véase tabla 64-2). La cadena S del ARN codifica dos proteínas no estructurales, N y NS_S. En los phlebovirus y los tospovirus, la cadena S es de doble sentido, de modo que una proteína se traduce a partir de la cadena positiva (+) y la otra lo hace a partir del molde de ARN de cadena negativa (-).

La replicación del genoma realizada por la proteína L también genera nuevos moldes para la transcripción, aumentando de esta forma la tasa de síntesis de ARNm. Las glucoproteínas se sintetizan y se glucosilan en el retículo endoplásmico, tras lo cual se transfieren al aparato de Golgi pero no se traslocan hacia la membrana plasmática. Los viriones se ensamblan introduciéndose en el aparato de Golgi para después ser liberados por lisis celular o exocitosis.

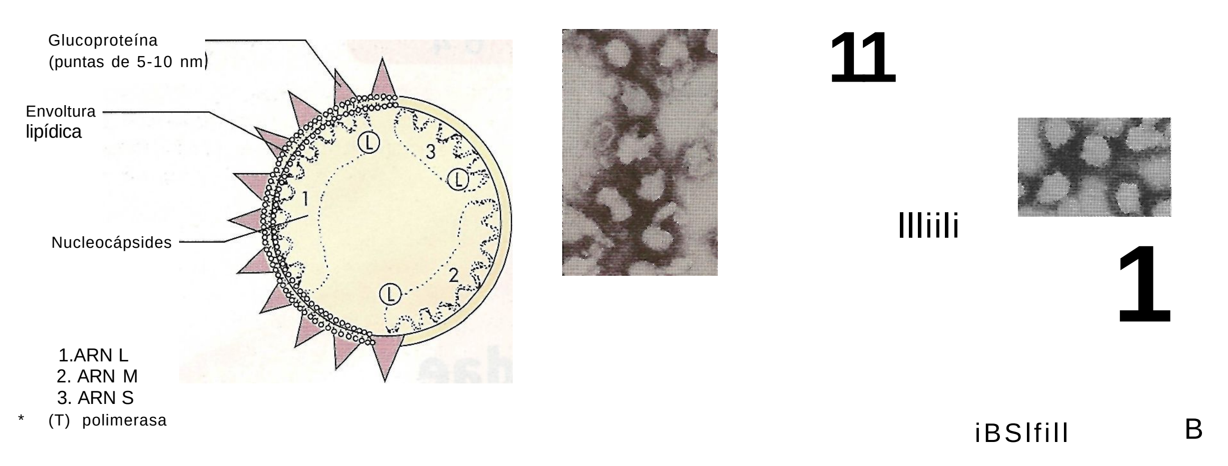


FIGURA 64-1. **A.** Modelo de partícula de Bunyavirus. B. Imagen de microscopio electrónico de la variante La Crosse de Bunyavirus. Obsérvense las proteínas de la punta en la superficie de la envoltura del virión. (A, modificado de Fraenkel-Conrat H, Wagner RR, editors.: *Comprehensive virology,* vol 14, New York, 1979, Plenum; B, por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.)

TABLA 64-1. Géneros destacados de Bunyaviridae*

Género	Miembros	Insecto vector	Cuadros patológicos	Hospedadores vertebrados
Bunyavirus	Virus Bunyamwera, virus de la encefalitis de California, virus de La Crosse, virus Oropouche; 150 miembros	Mosquito	Enfermedad febril, encefalitis, exantema febril	Roedores, pequeños mamíferos, primates, marsupiales, aves
Phlebovirus	Virus de la fiebre del valle del Rift, virus de la fiebre de la mosca de la arena; 36 miembros	Mosca	Fiebre de la mosca de la arena, fiebre hemorrágica, encefalitis, conjuntivitis, miositis	Oveja, vaca, animales domésticos
Nairovirus	Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; 6 miembros	Garrapata	Fiebre hemorrágica	Liebres, ganado vacuno, cabras, aves marinas
Uukuvirus	Virus Uukuniemi; 7 miembros	Garrapata	—	Aves
Hantavirus	Virus Hantaan	Ninguno	Fiebre hemorrágica con síndrome renal, síndrome de distrés respiratorio del adulto	Roedores
	Sin Nombre	Ninguno	Síndrome pulmonar de hantavirus, *shock,* edema pulmonar	Ratón de campo

*Existen otros 35 virus con varias propiedades en común con Bunyaviridae, pero todavía no se han clasificado.

TABLA 64-2. Genoma y proteínas del virus de la encefalitis de California

Genoma*	Proteínas
L	Polimerasa de ARN, 170 kDa
M	Glucoproteína de punta, 75 kDa Glucoproteína de punta, 65 kDa Proteína no estructural, 15 a 17 kDa
S	Proteína de nucleocápside, 25 kDa Proteína de nucleocápside, 10 kDa

*ARN de cadena negativa.

PATOGENIA

La mayoría de los Bunyaviridae son arbovirus y muchos de los mecanismos patógenos que poseen son iguales a los de los togavirus y los flavivirus (cuadro 64-2). Por ejemplo, el virus se transmite a través de un vector artrópodo y es inyectado en la sangre

CUADRO 64-1. Características propias de Bunyavirus

Constituyen por lo menos 200 virus relacionados en cinco géneros que comparten una morfología común y componentes básicos
Es un virión que se rodea de 3 (L, M, S) nucleocápsides de ARN negativo, pero sin proteínas de matriz
El virus se multiplica en el citoplasma
El virus puede afectar al ser humano y a los artrópodos
El virus del artrópodo se puede transmitir con los huevos

iniciando una viremia. Pasada esta fase, la progresión hasta una viremia secundaria y la posterior diseminación del virus puede hacer que este alcance los sitios que habitualmente son afectados por esa enfermedad vírica en concreto, como el sistema nervioso central, el hígado, el riñon y el endotelio vascular.

Muchos virus pertenecientes a Bunyaviridae provocan lesiones neuronales y gliales y edema cerebral, lo que produce encefalitis. En determinadas infecciones víricas (p. ej., fiebre del valle del Rift) puede aparecer necrosis hepática. En otras (como la ñe-

CUADRO 64-2. Mecanismos patogénicos de Bunyavirus

El virus se adquiere por picadura de un artrópodo (p. ej., mosquitos)
La viremia inicial puede provocar síntomas gripales
El establecimiento de una viremia secundaria puede permitir que el virus acceda a tejidos diana específicos, como sistema nervioso central, órganos y endotelio vascular
Los anticuerpos son importantes para controlar la viremia; el interferón y la inmunidad celular pueden impedir la diseminación excesiva de la infección

bre hemorrágica de Crimea-Congo y la enfermedad hemorrágica de Hantaan), la lesión principal consiste en la extravasación de plasma y hematíes a través del endotelio vascular. En esta última infección, estos cambios son más evidentes en el riñon y se acompañan de una necrosis hemorrágica renal.

A diferencia de los restantes bunyavirus, los roedores constituyen el reservorio y el vector de los hantavirus, y el ser humano adquiere el virus al respirar gotas transportadas por el aire contaminadas por la orina infectada. El virus inicia la infección y permanece en el pulmón, donde provoca destrucción tisular hemorrágica y una enfermedad pulmonar letal.

Epidemiología

La mayoría de bunyavirus son transmitidos a los roedores, aves y animales superiores a través de mosquitos, garrapatas o moscas *Phlebotomus* infectados (cuadro 64-3). De este modo, los animales se transforman en **reservorios** del virus y perpetúan el ciclo infeccioso. Las personas se infectan al entrar en contacto con el entorno del insecto vector (figura 64-2). La transmisión se produce durante el verano, pero a diferencia de casi todos los arbovirus restantes, muchos virus de la familia Bunyaviridae pueden sobrevivir durante el invierno en los huevos del mosquito y permanecer en la zona.

Muchos de los representantes de esta familia se encuentran en Sudamérica, sudeste de Europa, sudeste de Asia y África, y llevan los exóticos nombres de sus nichos ecológicos. Los virus del **grupo de la encefalitis de California** (p. ej., virus de La Crosse) se transmiten a través de mosquitos que habitan en los bosques de Norteamérica (figura 64-3). En EE.UU. se registran cada verano hasta 150 casos de encefalitis, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas. Estos virus se transmiten principalmente a través de los vectores *Aedes triseriatus* y *Culiseta,* los cuales se reproducen en el agua de los agujeros de los árboles y en los neumáticos abandonados.

Los hantavirus no tienen un vector artrópodo sino que se transmiten a través de una especie concreta de roedor específica para cada virus. El ser humano se infecta por contacto directo con los roedores o por la inhalación de orina de roedor pulverizada. En mayo de 1993 apareció un brote de **síndrome pulmonar por hantavirus** en Four Corners de Nuevo México (EE.UU.). El brote se atribuyó a un mayor contacto con el vector, un ratón silvestre, durante una época en la que las lluvias fueron excepcionalmente abundantes, mayores cantidades de alimentos disponibles y un aumento de la población de estos roedores. Se aislaron cepas de la subfamilia Sin Nombre tanto de los afectados como de los roedores. A partir de este incidente, algunos virus pertenecientes a esta subfamilia se han asociado a otros brotes de enfermedad de las vías respiratorias en los estados orientales y occidentales de EE.UU. y en Centro y Sudamérica.

CUADRO 64-3. Epidemiología de las infecciones por Bunyavirus

Factores de la enfermedad/víricos:
El virus es capaz de multiplicarse en células de mamíferos y artrópodos
El virus puede pasar al ovario del artrópodo infectado que lo transmitirá en los huevos, permitiendo que el virus sobreviva durante el invierno

Transmisión:
Mediante artrópodos, a través de la piel. Grupo de la encefalitis de California: mosquito *Aedes*
Los mosquitos *Aedes* se alimentan de día y viven en los bosques
Los mosquitos *Aedes* ponen huevos en pequeños charcos de agua estancada en sitios como agujeros de los árboles y neumáticos viejos

¿Quién corre riesgos?:
Los individuos que viven en el habitat del vector artrópodo
Grupo de la encefalitis de California: campistas, guardas forestales, leñadores

Geografía/estación:
La incidencia de la enfermedad depende directamente de la distribución del vector
La enfermedad es más frecuente en verano

Métodos de control:
Eliminación del vector o de su habitat
Evitar el habitat del vector

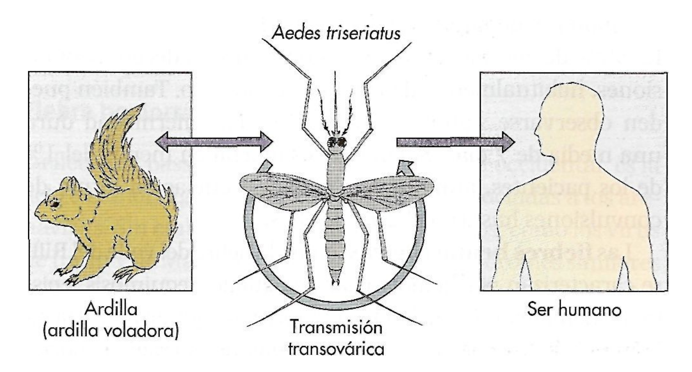


FIGURA 64-2. Transmisión del virus de la encefalitis de La Crosse (California).

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los miembros de la familia Bunyaviridae son virus transmitidos a través de mosquitos que acostumbran provocar un cuadro inespecífico febril de tipo gripal que guarda relación con la viremia (véase tabla 64-1) y que no se puede distinguir de las enfermedades provocadas por otros virus. El período de incubación de estas enfermedades es de unas 48 horas, y la fie-

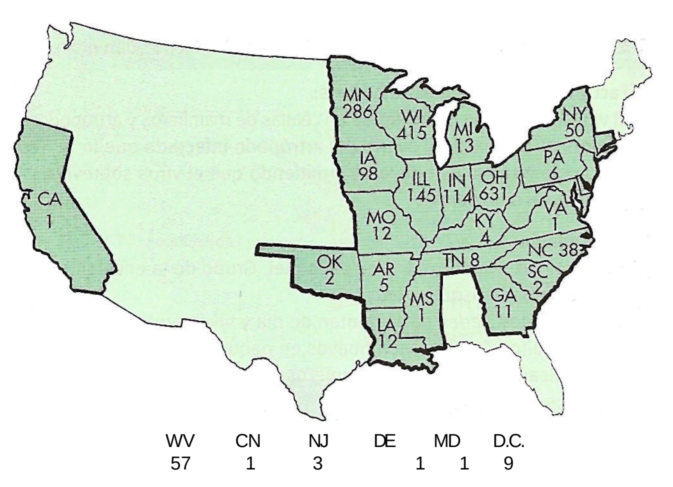


FIGURA 64-3. Distribución de la encefalitis de California, de 1964 a 1989. (Modificado de Tsai TF: *Infecí Dis Clin North Am* 5:73-102,1991.)

bre dura aproximadamente 3 días. La mayoría de los pacientes que han contraído una infección, incluso los que están infectados por patógenos conocidos que provocan enfermedades graves (p. ej., el virus de la fiebre del valle del Rift, el virus de La Crosse) presentan una entidad de carácter leve.

Las **encefalitis** (p. ej., virus de La Crosse) aparecen súbitamente tras un período de incubación de aproximadamente 1 semana, y debutan con fiebre, cefalea, letargía y vómitos. El 50% de los pacientes con encefalitis padecen convulsiones, habitualmente al principio del proceso. También pueden observarse signos de meningitis. La enfermedad dura una media de 7 días. Solamente es mortal en menos del 1% de los pacientes, aunque puede dejar secuelas en forma de convulsiones hasta en el 20% de ellos.

Las **fiebres hemorrágicas,** como la fiebre del valle del Rift, se caracterizan por hemorragias petequiales, equimosis, epistaxis, hematemesis, melena y hemorragias gingivales. Hasta la mitad de los pacientes con síntomas hemorrágicos puede morir. El **síndrome pulmonar por hantavirus** es una enfermedad muy grave que se manifiesta con un pródromo de fiebre y mialgias, seguido rápidamente de edema pulmonar intersticial, insuficiencia respiratoria y muerte a los pocos días.

Diagnóstico de laboratorio

La detección de ARN vírico mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI) se ha convertido en el método aceptado de detección e identificación de bunyavirus. Los hantavirus, el virus Sin Nombre y el virus de Convict Creek se identificaron por medio de esta prueba. Para provocar la síntesis de secuencias características de *hantavirus* se convirtió ARN vírico procedente de una muestra tisular de un paciente en ADN complementario mediante la acción de una transcriptasa inversa de un retrovirus, y luego se emplearon cebadores de ADN que representaban secuencias conservadas de los hantavirus.

Generalmente para confirmar el diagnóstico de una infección por bunyavirus se hacen análisis serológicos. Para identificarlos se puede recurrir a las pruebas de neutralización del virus. Para documentar una infección aguda se recurre a análisis específicos de inmunoglobulinas (fg) M. Se utiliza la seroconversión o el incremento al cuádruple del título de anticuerpos IgG para demostrar una infección reciente, si bien son frecuentes las reacciones cruzadas dentro de un mismo género vírico. El inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas (ELISA) puede detectar el antígeno en muestras clínicas de pacientes con viremia intensa (p. ej., fiebre del valle del Rift, fiebre hemorrágica con síndrome renal, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo). Se han desarrollado análisis de ELISA capaces de detectar el antígeno vírico en mosquitos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No existe ningún tratamiento específico frente a las infecciones provocadas por los virus incluidos en la familia Bunyaviridae. La enfermedad del ser humano se previene al evitar el contacto de las personas con el vector, ya sea un artrópodo o un mamífero. Los vectores artrópodos se controlan: 1) eliminando las condiciones de crecimiento del vector; 2) pulverizando con insecticidas; 3) instalando mosquiteras en puertas y ventanas; 4) llevando ropa protectora, y 5) controlando la infestación por garrapatas de los animales. El control de los roedores reduce al mínimo la transmisión de muchos virus, especialmente los pertenecientes al género hantavirus. Se han desarrollado vacunas frente al virus de la fiebre del valle del Rift que pueden utilizarse en el ser humano y en animales (ovejas y vacas).

Arenavirus

Entre los arenavirus se encuentran los **virus de la coriomeningitis linfocitaria (CML) y** de la **fiebre hemorrágica,** como los **virus Lassa, Junín y Machupo.** Estos virus provocan infecciones persistentes en roedores específicos y se pueden transmitir al ser humano como **zoonosis.**

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

Los arenavirus aparecen en las imágenes de microscopía electrónica como **virus pleomorfos con envoltura** (diámetro 120 nm) que presentan un **aspecto arenoso** (el nombre deriva de la palabra griega *arenosa)* debido a la presencia de los **ribosomas del virión** (cuadro 64-4). Aunque son funcionales, los ribosomas no parecen tener ningún objetivo. Los viriones contienen una nucleocápside con cuentas con **dos moléculas circulares monocatenarias de ARN** (S, 3400 nucleótidos; L, 7200 nucleótidos) y una transcriptasa. La cadena L es un ARN de sentido negativo que codifica una polimerasa. La cadena S codifica una nucleoproteína (proteína N) y glucoproteínas, aunque es **de doble sentido.** Mientras que

el ARNm de la proteína N se transcribe directamente a partir de la cadena S de sentido doble, el ARNm de la glucoproteína se transcribe a partir de un molde completo del genoma. En consecuencia, las glucoproteínas se elaboran como proteínas tardías tras la replicación del genoma. Los arenavirus se replican en el citoplasma y adquieren su envoltura al abandonar por gemación la membrana plasmática de la célula anfitriona.

Los arenavirus provocan con facilidad infecciones persistentes. Esto puede ser el resultado de la transcripción ineficaz de los genes de las glucoproteínas y, por tanto, de un ensamblaje deficiente de los viriones.

PATOGENIA

Los arenavirus son capaces de infectar los macrófagos y, posiblemente, desencadenar la secreción de los mediadores del daño celular y vascular. La destrucción tisular está significativamente exacerbada por los efectos citopatológicos inducidos por los linfocitos T. La infección persistente de los roedores es el resultado de una infección neonatal y de la inducción de la tolerancia inmunológica. El período de incubación de las infecciones por arenavirus es de 10 a 14 días de promedio.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los arenavirus, con excepción del virus causante de la CML, se encuentran en las zonas tropicales de África y Sudamérica. Al igual que los hantavirus, los arenavirus infectan específicamente a los roedores y son endémicos de sus hábitats. En estos animales es habitual una infección crónica asintomática que provoca una viremia crónica, y la diseminación a lo largo de un período prolongado del virus en su saliva, orina y heces. El ser humano puede contraer la infección por inhalación de gotas respiratorias, consumo de alimentos contaminados o contacto con fómites. Normalmente las mordeduras no son un mecanismo de transmisión.

El virus que provoca la CML infecta a los hámster y los ratones domésticos *(Mus muscülúsj*. Se detectó en el 20% de los ratones en Washington D.C. (EE.UU.). La enfermedad de CML de EE.UU. está relacionada con el contacto con hámsters domésticos y con los animales de las instalaciones de cría de roedores. El virus de la fiebre de Lassa infecta a *Mastomys nataliensis,* un roedor africano. El virus de la fiebre de Lassa se transmite de una persona a otra por contacto con las secreciones infectadas o con líquidos corporales, pero el virus que causa la CML u otras fiebres hemorrágicas rara vez se transmite de esta forma.

Durante los años 1999 y 2000 en California se detectaron tres casos de fiebre hemorrágica mortal que habían sido causados por el arenavirus Whitewater Arroyo. Normalmente este virus se encuentra en la rata de bosque de cuello blanco, por lo que su aparición en el ser humano constituye una enfermedad reciente. Mediante un análisis PCR-TI especial se logró demostrar su asociación con la enfermedad.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 64-5)

Coriomeningitis linfocitaria

El nombre de este virus, coriomeningitis linfocitara, sugiere que la meningitis es un síntoma clínico típico, pero en realidad la CML provoca una enfermedad febril con mialgias seudogripales de tipo gripal con mayor frecuencia que una afección meníngea. Se estima que aproximadamente el 10% de los individuos infectados presenta un cuadro clínico con infección del sistema nervioso central. La afectación meníngea, si aparece, se inicia 10 días después de la fase inicial de la enfermedad, y la recuperación es completa. Los infiltrados mononucleares perivasculares pueden estar presentes en las neuronas de cualquier sección del cerebro y en las meninges de un paciente afectado.

Fiebre hemorrágica de Lassa y otras

La fiebre de Lassa, que es endémica de África occidental, es la fiebre hemorrágica mejor conocida de las asociadas a los arenavirus. Sin embargo, otros microorganismos, como los virus de Junín y de Machupo, pueden provocar síndromes similares en los habitantes de otras áreas geográficas (Argentina y Bolivia, respectivamente).

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de fiebre, coagulopatía, petequias y, en algunos casos, hemorragias viscerales acompañadas de necrosis hepática y esplénica, aunque no de vasculitis. También se producen hemorragias y *shock,* y algunas veces se observan lesiones cardíacas y hepáticas. Al contrario que la CML, las fiebres hemorrágicas no provocan lesiones del sistema nervioso central. La faringitis, la diarrea y los vómitos pueden ser persistentes, especialmente en los pacientes con fiebre de Lassa. La mortalidad de la fiebre de Lassa puede alcanzar

CUADRO 64-4. Características de los arenaviru

- Elviras tiene un virión con **envoltura,** con dos segmentos de genoma de **ARN negativo circular** (L, S). El virión tiene un **aspecto arenoso a causa de los ribosomas**
- El segmento S del genoma es de dos sentidos
- Las infecciones por arenavirus son zoonosis que provocan infecciones persistentes en los roedores
- La patogenia de las infecciones por arenavirus se atribuye en gran medida a la ¡nmunopatogenia de los linfocitos T

CUADRO 64-5. Resúmenes clínicos

Fiebre de Lassa: alrededor de 10 días después de su regreso tras haber visitado a su familia en Nigeria, un hombre de 47 años de edad desarrolló síntomas seudogripales con una fiebre mayor de la esperada y malestar. La enfermedad empeoró de manera gradual y, tras 3 días de evolución, presentó dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, faringitis, encías sangrantes y comenzó a vomitar sangre. Presentó *shock* y posteriormente falleció

el 50%, y en una proporción inferior los sujetos infectados por otros arenavirus asociados a fiebres hemorrágicas. Un viaje reciente a una zona endémica puede sugerir el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La infección por arenavirus acostumbra a diagnosticarse según los resultados serológicos y los resultados de la PCR-TI de muestras genómicas. Estos virus son excesivamente peligrosos para su aislamiento habitual. Las muestras de faringe pueden contener arenavirus; la orina es una posible fuente del virus de la fiebre de Lassa, pero no del virus CML. El riesgo de infección es notable para los trabajadores de los laboratorios que manipulan líquidos corporales. Por eso, si se sospecha el diagnóstico, se debe advertir al personal de laboratorio, y las muestras sólo se pueden procesar en instalaciones especializadas en el aislamiento de microorganismos patógenos contagiosos **(de nivel 3 para el virus CML y de nivel 4 para el virus de la fiebre de Lassa y otros arenavirus).**

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco antivírico **ribavirina** presenta una actividad limitada frente a los arenavirus, y se puede utilizar para tratar la fiebre de Lassa. Sin embargo, por lo general los pacientes infectados con un arenavirus solamente disponen de tratamiento complementario.

Estas infecciones transmitidas por roedores se pueden prevenir al limitar el contacto con el vector. Por ejemplo, una mayor higiene para limitar el contacto con los ratones redujo la incidencia de la CML en Washington D.C. (EE.UU.). En las zonas geográficas en las que aparece la fiebre hemorrágica, la captura de roedores y el almacenamiento cuidadoso de la comida puede reducir los contagios con el virus.

La incidencia de los casos adquiridos en el laboratorio puede reducirse si las muestras sometidas para aislamiento de los arenavirus se procesan en instalaciones con un nivel 3 o 4 de bioseguridad, como mínimo, y no en los laboratorios de virología clínica habituales.

CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Una mujer de 58 años refirió síntomas gripales, cefalea intensa, rigidez de cuello y fotofobia. Se encontraba en un estado letárgico con fiebre moderada. La muestra de líquido cefalorraquídeo contenía 900 leucocitos/mi, la mayoría linfocitos, y virus CML. Se recuperó al cabo de 1 semana. Su domicilio estaba infestado de ratones comunes (Mus musculus).

1. ¿Cuáles eran los sfntomas significativos de esta enfermedad?
2. ¿Cómo se transmitía el virus?
3. ¿Cuál es la respuesta inmunitaria más importante para controlar esta infección?

Una monitora de un campamento de verano de 15 años de Ohio (EE. UU.) refirió cefaleas, náuseas y vómitos; tenía fiebre y rigidez en el cuello. Ingresó en un hospital, donde una punción lumbar con el consiguiente análisis de líquido cefalorraquídeo reveló la presencia de células inflamatorias. Al día siguiente estaba aletargada, pero al cabo de 4o 5 días volvió al estado de alerta normal.

1. El médico sospechó que el agente etiológico era el virus de la encefalitis de La Crosse. ¿Qué claves apuntaban al virus de La Crosse?
2. ¿Qué otros agentes etiológicos se deberían considerar además en el diagnóstico diferencial?
3. ¿Cómo se infectó la paciente?
4. ¿Cómo se podría evitar la transmisión de este patógeno?
5. ¿Cómo podría el departamento de Salud Pública local determinar la prevalencia del virus de La Crosse en el entorno de un campamento de verano? ¿Qué muestras se deberían tomar y cómo se deberían analizar?

Bibliografía

Bishop DHL, Shope RE: Bunyaviridae. In Fraenkel-Conrat H, Wagner RR, editors: *Comprehensive virology,* vol 14, New York, 1979,Plenum.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Kolakofsky D: Bunyaviridae, *Curr Top Microbiol Immunol* 169:1-256,1991.

McKee KT, LeDuc JW, Peters CJ: Hantaviruses. In Belshe RB, editor: *Textbookof humanvirology,* ed2,StLouis, 1991,Mosby.

Oldstone MBA: Arenaviruses I and II, *Curr Top Microbiol Immunol* vol. 262-263, 2002.

Peters CJ, LeDuc JW: Bunyaviruses, phleboviruses and related viruses. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Peters CJ, Simpson GL, Levy H: Spectrum of hantavirus infection: Hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome, *Annu Rev Med* 50:531-545, 1999.

Schmaljohn CS, Nichol ST: Hantaviruses, *Curr Top Microbiol Immunol* 256, 2001.

Strauss JH, and Strauss EG, *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

Tsai TF: Arboviral infections in the United States, *Infecí Dis Clin NorthAm* 5:73-102,1991.

Wrobel S: Serendipity, science and a new hantavirus, FASEB / 9:1247-1254,1995.



CAPÍTULO 65

Retrovirus

Es probable que los retrovirus conformen el grupo de virus más estudiado en el ámbito de la biología molecular. Estos virus son virus de **ácido ribonucleico (ARN) de cadena positiva, con envoltura,** con morfología y forma de replicación únicas. En 1970, Baltimore y Temin demostraron que los retrovirus codificaban una **polimerasa de ácido desoxirribonucleico (ADN) dependiente de ARN (transcriptasa inversa [TI])** y se replicaban mediante un intermediario de ADN. La copia de ADN del genoma vírico se integra en el cromosoma de la célula anfitriona para transformarse en un gen celular. Este descubrimiento, que mereció el Premio Nobel, contradecía el dogma central de la biología molecular, según el cual la información genética pasaba del ADN al ARN y, a continuación, a las proteínas.

El primer retrovirus aislado fue el virus del sarcoma de Rous, del que Peyton Rous demostró que provocaba ramores sólidos (sarcomas) en pollos. Al igual que la mayoría de los retrovirus, se comprobó que el virus del sarcoma de Rous tenía un abanico de anfitriones y especies muy limitado. Desde entonces se han aislado otros retrovirus que provocan cáncer en otras especies animales y se han clasificado como virus tumorales de ARN u **oncornavirus.** Muchos de estos virus alteran la proliferación celular al expresar análogos de los genes celulares que controlan el crecimiento **(oncogenes).** Hubo que esperar hasta 1981, sin embargo, para que Robert Gallo y cois, aislaran un virus linfotropo T humano (VLTH-1) a partir de un individuo adulto con leucemia de linfocitos T, el cual constituyó el primer retrovirus humano aislado y relacionado con una enfermedad en el ser humano.

A finales de los años setenta y principios de los ochenta del pasado siglo, en EE.UU. se observó que había un número inusual de hombres jóvenes homosexuales, haitianos, heroinómanos y hemofílicos (el grupo de riesgo inicial del «club de las 4 H») que fallecía debido a infecciones normalmente oportunistas y benignas. Sus síntomas definieron una enfermedad nueva, el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).** Sin embargo, tal como se conoce hoy en día, se ha comprobado que el SIDA no se limita a estos grupos, sino que puede afectar a cualquier sujeto que tenga contacto con el virus. Hoy en día existen aproximadamente 40 millones de hombres, mujeres y niños en todo el mundo que portan el virus que provoca el SIDA. Montaigner y cois, en París, y Gallo y cois, en EE.UU. informaron del aislamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en pacientes con linfadenopatía y SIDA. Después se aisló una variante del VIH-1, denominada **VIH-2,** que sigue existiendo en África occidental. Al parecer, el VIH ha evolucionado desde 19 70 a partir de un virus de los simios y después se ha extendido con rapidez en África y todo el mundo por una población cada vez más móvil. Aunque se trata de una enfermedad devastadora que no puede curarse por completo, el desarrollo de cócteles de fármacos antivíricos (HAART, tratamiento antirretrovírico de alta actividad) ha permitido que un gran número de pacientes infectados por el VIH lleve una vida normal.

Los conocimientos acerca de los retrovirus han avanzado en paralelo a los descubrimientos de la biología molecular. A su vez, los retrovirus han proporcionado una herramienta esencial para la biología molecular, la enzima transcriptasa inversa; asimismo, el estudio de los oncogenes víricos ha supuesto un medio para profundizar en nuestro conocimiento de la proliferación, la diferenciación y la oncogenia celulares.

Las tres familias de retrovirus humanos son **Oncovirinae** u oncovirus (VLTH-1, VLTH-2, VLTH-5); **Lentivirinae** (VIH-1, VIH-2), y **Spumavirinae** (tabla 65-1). A pesar de que el primer retrovirus humano aislado fue un espumavirus, ninguno de ellos se ha podido relacionar con una enfermedad humana. Los **retrovirus endógenos,** los parásitos definitivos, se han integrado, se transmiten verticalmente y pueden adoptar hasta el 1% del cromosoma humano. A pesar de que no producen viriones, se han detectado sus secuencias genéticas en muchas especies animales y en el ser humano.

TABLA 65-1. Clasificación de los retrovirus

Subfamilia	Características	Ejemplos
Oncovirinae	Están asociados a cáncer y trastornos neurológicos	—
B	Tienen una nucleocápside excéntrica dentro de un virión maduro	Virus del tumor mamario de ratón
C	Tienen una nucleocápside central dentro de un virión maduro	Virus linfotropo T humano* (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5), virus del sarcoma de Rous (pollos)
D	Tienen una nucleocápside de forma cilindrica	Virus del mono Mason-Pfizer
Lentivirinae	La enfermedad empieza lentamente: provoca trastornos neurológicos e inmunosupresión; son virus con una nucleocápside cilindrica de tipo D	Virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH-1, VIH-2), virus visna (oveja), virus de la artritis/encefalitis caprina (cabra)
Spumavirinae	No provocan un cuadro clínico sino una citopatología vacuolada «espumosa» característica	Virus espumosos humanos*
Virus endógenos	Consiguen integrar secuencias del retrovirus en el genoma humano	Virus de la placenta humana

*También se clasifican como retrovirus complejos porque necesitan proteínas complementarias para replicarse.

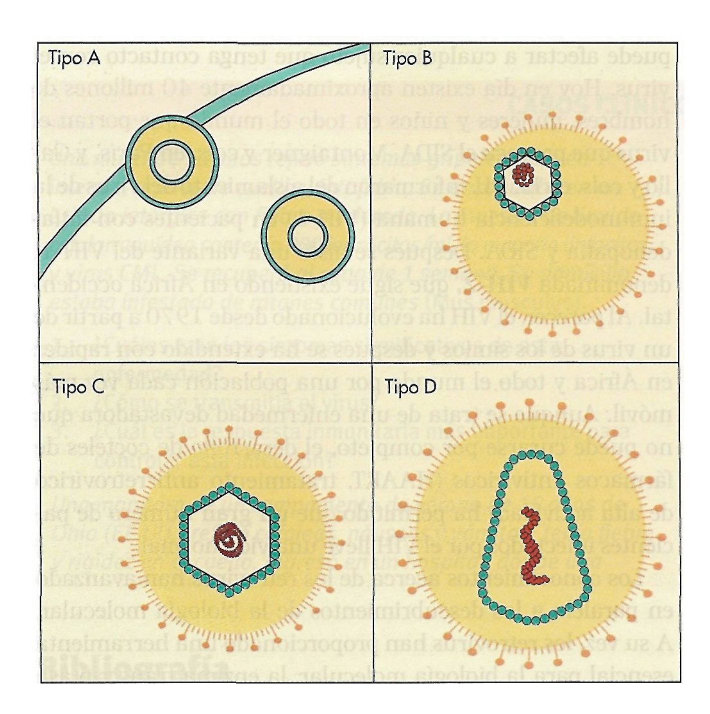


FIGURA 65-1. Distinción morfológica de los retroviriones. Para clasificar los virus se recurre a la morfología y la posición del centro vírico. Las partículas de tipo A son formas ¡ntracitoplásmicas inmaduras que salen por gemación a través de la membrana plasmática para dar lugar a partículas maduras de los tipos B, C y D.

Clasificación

Los retrovirus se clasifican en función de las enfermedades que provocan, el tropismo tisular y el abanico de organismos anfitriones, la morfología del virión y la complejidad genética (véase tabla 65-1). Entre los **oncovirus** se incluyen solamente los retrovirus que pueden inmortalizar o transformar las células diana. Estos virus también se clasifican según la morfología de su centro vírico y su cápside, como de tipo A, B, C, o D, como puede observarse en las microfotografías electrónicas (figura 65-1; véase tabla 65-1). Los **lentivirus** son virus *lentos asociados a enfermedades neurológicas e inmunosupresoras.* Los spumavirus, representados por un virus espumoso, provocan un efecto citopatológico peculiar, pero tal como se ha dicho no parecen causar ninguna enfermedad clínica.

Estructura

Los retrovirus son virus de ARN aproximadamente esféricos, dotados de envoltura y con un diámetro comprendido entre 80 y 120 nm (figura 65-2 y cuadro 65-1). La envoltura contiene glucoproteínas víricas y se adquiere por gemación a través de la membrana plasmática. La **envoltura rodea una cápside que contiene dos copias idénticas del genoma de ARN de cadena positiva** dentro de un centro vírico denso a los electrones. El virión también contiene entre 10 y 50 copias **de las enzimas transcriptasa inversa e integrasa y dos ARN celulares de transferencia** (ARNt). Estos ARNt emparejan sus bases con cada copia del genoma para ser usados como cebadores por la transcriptasa inversa. La morfología del centro vírico varía en los distintos virus, lo que se utiliza para clasificar los retrovirus (véase figura 65-1). El centro vírico del virión del VIH remeda un cono truncado (figura 65-3).

El genoma del retrovirus tiene una cabeza en el extremo 5' y una cola poliadenilada en el extremo 3' (figura 65-4 y tabla 65-2). A pesar de que el genoma se asemeja a un ARN mensajero (ARNm), no es infeccioso debido a que no codifica ninguna polimerasa que pueda generar directamente otras moléculas de ARNm. El genoma de los **retrovirus simples** *se com-*

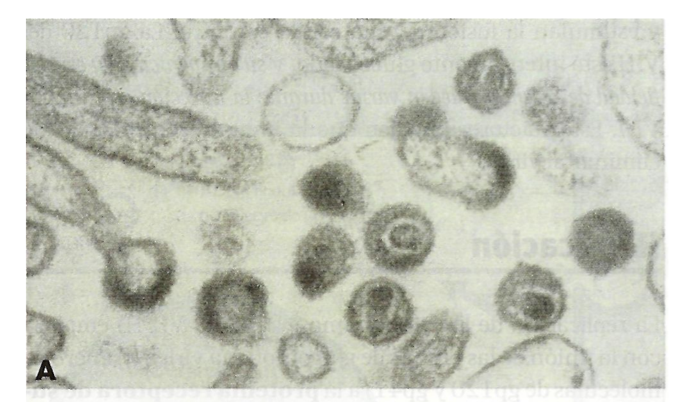




FIGURA 65-2. Imágenes de microscopio electrónico de dos retrovirus. A. Virus de la inmunodeficiencia humana. Obsérvese la nucleocápside en forma de cono en el interior de algunos de los viriones. B. Virus linfotropo T humano. Obsérvese la morfología de tipo C caracterizada por una nucleocápside simétrica central. (Tomado de Belshe RB, editor: *Textbook of human viroíogy,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.)

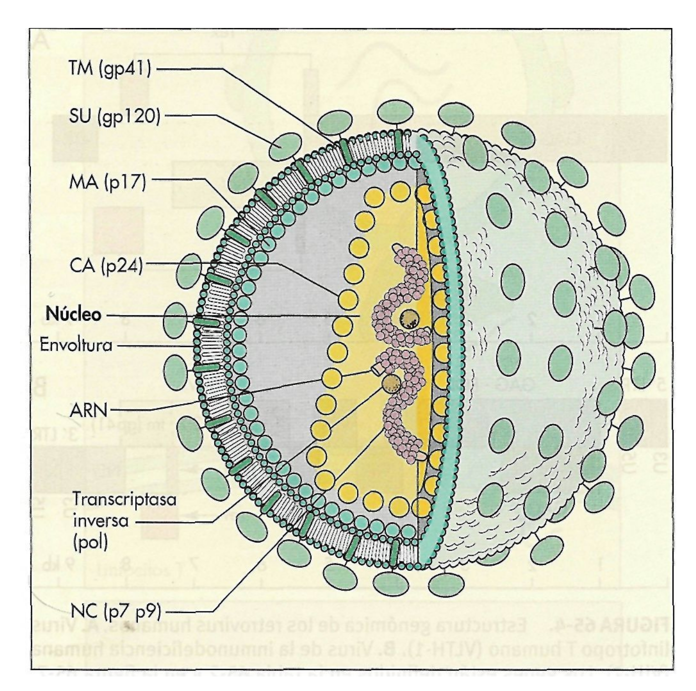


FIGURA 65-3. Sección transversal del virus de la inmunodeficiencia humana. Los viriones con envoltura contienen dos cadenas de ARN idénticas, una polimerasa de ARN, una integrasa y dos ARN de transferencia (ARNt) con las bases emparejadas con el genoma del centro proteico. Este está rodeado por proteínas y por una doble capa de lípidos. Las puntas de la envoltura son la glucoproteína de adhesión (gpl20) y la proteína de fusión gp41. (Modificado de Gallo, RC, Montaigner L: *SciAm* 259:41-51,1988.)

CUADRO 65-1. Características peculiares de los retrovin

- El virus tiene un virión esférico con **envoltura,** con un diámetro de 80 a 120 nm, que contiene una cápside con dos copias del genoma de **ARN de cadena positiva** (de aproximadamente 9kilobasesenelVIHy HTLV)
- En el interior del virión hay una polimerasa de ADN dependiente de ARN **(transcriptasa inversa)** y enzimas integrasas
- El receptor del virus es el determinante inicial del tropismo tisular
- La replicación se realiza a través de un intermediario de ADN, denominado *provirus*
- El provirus **se integra** al azar en el cromosoma de la cétua anfitriona y se transforma en un gen celular
- La transcripción del genoma está regulada por la interacción de los factores de transcripción de la célua anfitriona con los elementos promotores y estimulantes de la fracción larga terminal de repetición (LTR) del genoma
- Los **retrovirus simples** codifican genes *gag, pol* y *env.* Los **virus complejos** también codifican genes accesorios (p. ej., fot, *rev, nef, vif, vpu* en el caso del VIH)
- El virus se ensambla y sale por gemación a través de la membrana plasmática
- La génesis final del VIH requiere una escisión proteica de los polipéptidos gag y gag-pol tras la adquisición de envoltura

HTLV, virus linfotropo T humano; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

pone de tres genes principales que codifican poliproteínas para las siguientes proteínas enzimáticas y estructurales del virus: **gag** (antígeno específico de grupo, *proteínas de cápside, matriz y unión a ácidos nucleicos),* **pol** *{polimerasa, proteasa* e *integrasa)* y **env** (envoltura, *glucoproteínas).* En cada extremo del genoma existen unas **extensas secuencias de repeticiones terminales (LTR).** Las secuencias LTR contienen secuencias promotoras, potenciadoras y otras secuencias genéticas utilizadas para generar distintos factores de transcripción celular. Los virus oncógenos también pueden contener un **oncogén** regulador del crecimiento. Los **retrovirus complejos,** VLTH y lentivirus (incluido el VIH) también codifican algunas proteínas reguladoras que requieren un proceso de transcripción más complejo (corte y empalme) que los retrovirus simples.

Las glucoproteínas víricas se producen por escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el gen *env.* El tamaño de las glucoproteínas difiere en cada grupo de virus. Por ejemplo, la (glucoproteína) gp62 del VLTH-1 se escinde en la gp46 y p21, y la *gpl60 del VIH se escinde en la gp41 y gpl20.* Estas glucoproteínas forman unas puntas de trímero semejantes a pirulíes que son visibles en la superficie del virión. La glucoproteína mayor se une a los receptores de la superficie celular, determina inicialmente el tropismo tisular del virus y es reconocida por el anticuerpo neutralizante. La glucoproteína menor (en el VIH la gp41) constituye el «palo del pirulí»

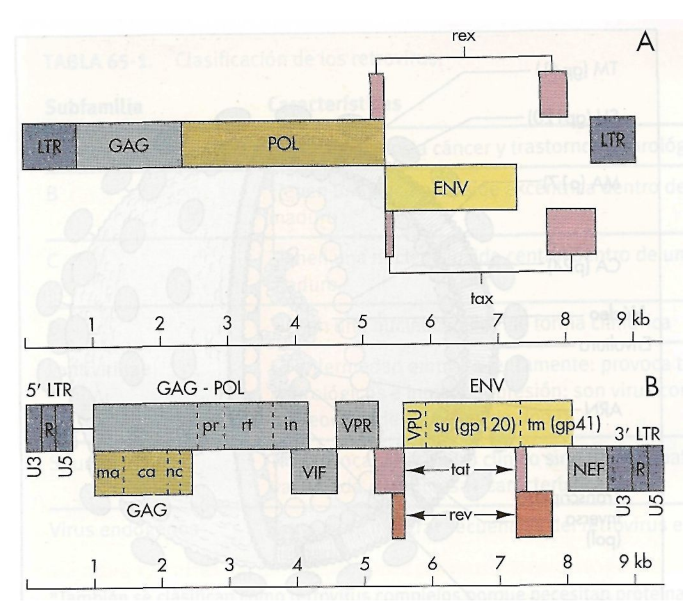


FIGURA65-4. Estructura genómica de los retrovirus humanos. A. Virus linfotropo T humano (VLTH-1). B. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Los genes están definidos en la tabla 65-2 y en la figura 65-7. A diferencia de otros genes de estos virus, la producción del ARN mensajero de tax y rex (VLTH-1), y tat y rev (VIH), exige la escisión de dos unidades de íntróh. El V1H-2 tiene *un mapa* genómico similar. El vpu del VIH-2 se denomina *vpx.* LTR, secuencias de repeticiones terminales largas. Nomenclatura proteica del VIH: ca, proteína de la cápside; in, integrasa; ma, proteína de la matriz; nc, proteína de la nucleocápside; pr, proteasa; rt, transcriptasa inversa; su, glucoproteína de superficie; tm, componente de la glucoproteína de transmembrana. (Copiado de Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.)

y estimulan la fusión de una célula con otra. La gp120 del VIH está intensamente glucosilada, y *su antigeniádad y especificidad de receptor pueden variar durante la infección crónica por* VIH. Estos factores impiden que la inmunidad sea capaz de eliminar al virus.

Replicación

La replicación de los virus humanos (VIH y VLTH) empieza con la unión de las puntas de glucoproteína vírica (trímero de moléculas de gp120 y gp41) a la **pro teína receptora de superficie CD4** (figura 65-5). Inicialmente, la gp120 del VIH se une a la molécula CD4 expresada en las células de la estirpe de los macrófagos (p. ej., macrófagos, células dendríticas, células de la microglia) **(M-tropismo),** así como a un segundo receptor, una quimiocina receptora de transmembrana-7 unida a la proteína G **(CCR5 de los macrófagos y linfocitos T activados).** En una fase posterior de la evolución de la enfermedad, el virus muta y la gp120 se une a CD4 y a distintos receptores de quimiocinas **[CXCR4]** en linfocitos T naive y otros linfocitos T cooperadores **(T-tropismo)** (figura 65-6). Las quimiocinas son pequeños péptidos que estimulan la respuesta inflamatoria y la quimiotaxis. Un pequeño porcentaje de personas son resistentes a la infección debido a que presentan una deñciencia genética de estos correceptores. La unión al receptor de quimiocinas pone en contacto a la envol-

TABLA 65-2. Genes de los retrovirus y su función

Gen	Virus	Función
gag	Todos	Antígeno específico de grupo: proteínas de la cápside y del núcleo
int	Todos	Integrasa
pol	Todos	Polimerasa: transcriptasa inversa, proteasa, integrasa
pro	Todos	Proteasa
env	Todos	Envoltura: glucoproteínas
tax	VLTH	Transactivación de genes víricos y celulares
tat	VIH-1	Transactivación de genes víricos y celulares
rex	VLTH	Regulación de la escisión del ARN y promoción de su salida al citoplasma
rev	VIH-1	Regulación de la escisión del ARN y promoción de su salida al citoplasma
nef	VIH-1	Alteración de las señales de activación de la célula; progresión hacia el SIDA (esencial)
vif	VIH-1	Capacidad de infección del virus, promociona su ensamblaje, inhibe una proteína antivírica celular
vpu	VIH-1	Facilita el ensamblaje y la liberación del virión; provoca disminución del número de CD4 en la superficie celular
vpr (ypx)*	VIH-1	Transporte de ADN complementario al núcleo, detención de crecimiento celular
LTR	Todos	Elementos promotores y estimulantes

LTR, repetición terminal larga (secuencia); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VLTH, virus linfotropo T humano.
*EnVIH-2.

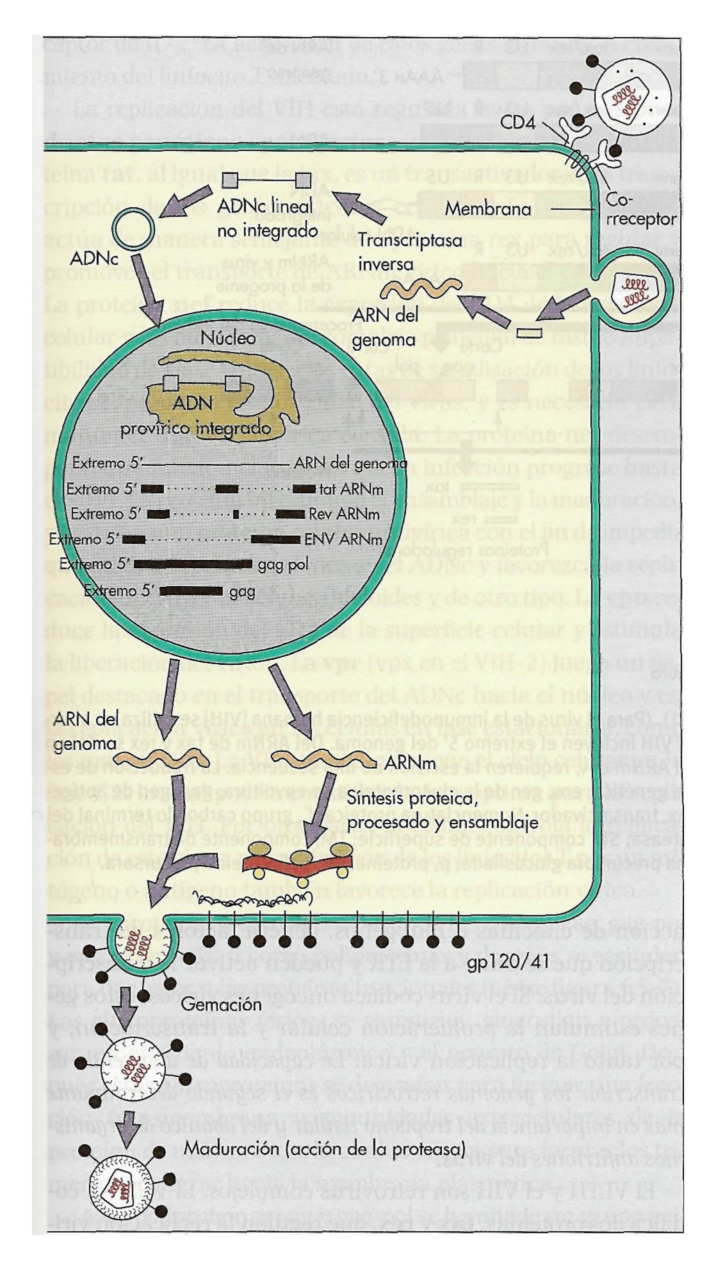
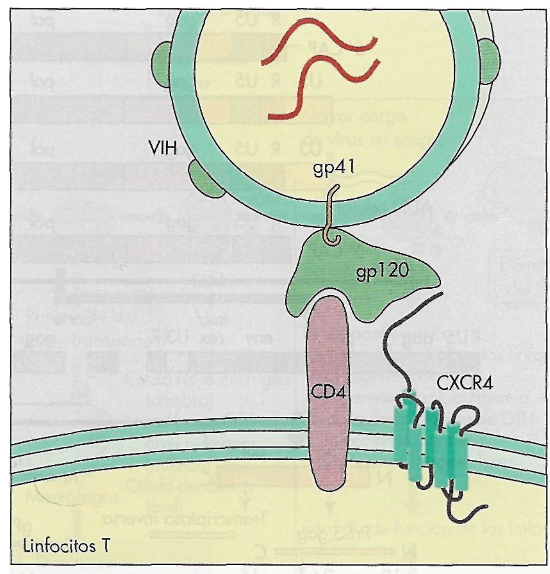


FIGURA 65-5. Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH se une a los receptores CD4 y correceptores de quimiocina, y entra por fusión. El genoma se somete a un proceso de transcripción inversa para formar ADN en el citoplasma y se integra en el ADN del núcleo. La transcripción y la introducción del genoma se realizan de forma similar a la del virus linfotropoT humano (VLTH-1) (véase figura 65-7). El virus se ensambla en la membrana plasmática y madura después de salir por gemación de la célula. ADNc, ADN complementario. (Modificado de Fauci AS: *Science* 239:617-622,1988.)



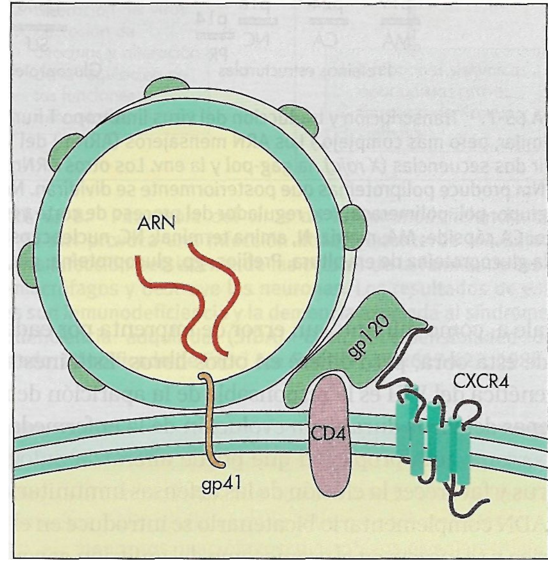


FIGURA 65-6. Unión del virus de la inmunodeficiencia humana a su célula diana. (Modificado de Balter M: Science 274:1988,1996.)

tura vírica y la membrana plasmática de la célula y hace posible que gp41 interaccione y favorezca la fusión de ambas membranas.

La fase precoz del proceso de replicación se inicia tras la introducción del virus en el citoplasma. La transcriptasa inversa codificada pro el *genpol* utiliza el ARNt del virión como cebador para sintetizar un ADN complementario de cadena negativa. La transcriptasa inversa actúa, igualmente, como una ribonucleasa H, degrada el genoma de ARN y luego sintetiza la cadena positiva de ADN **(ADN complementario [ADNc])** (figura 65-7). La transcriptasa inversa constituye el principal objetivo de los fármacos antirretrovíricos. Durante la síntesis del ADN del virión (provirus) se duplican las secuencias de cada extremo del genoma (U3 y U5), lo que introduce LTR en LTR a ambos extremos. Este proceso crea las secuencias necesarias para la integración, *además de crear secuencias potenciadoras y promotoras en el interior de la LTR para la regulación de la transcripción.* La copia de ADN del genoma es de mayor longitud que el ARN original.

La transcriptasa inversa es muy propensa a cometer errores. Por ejemplo, la tasa de error de la transcriptasa inversa del VIH es de 1 por cada 2000 pares de bases, o aproximadamente a 5 errores por genoma (VIH, 9000 pares de bases), lo que

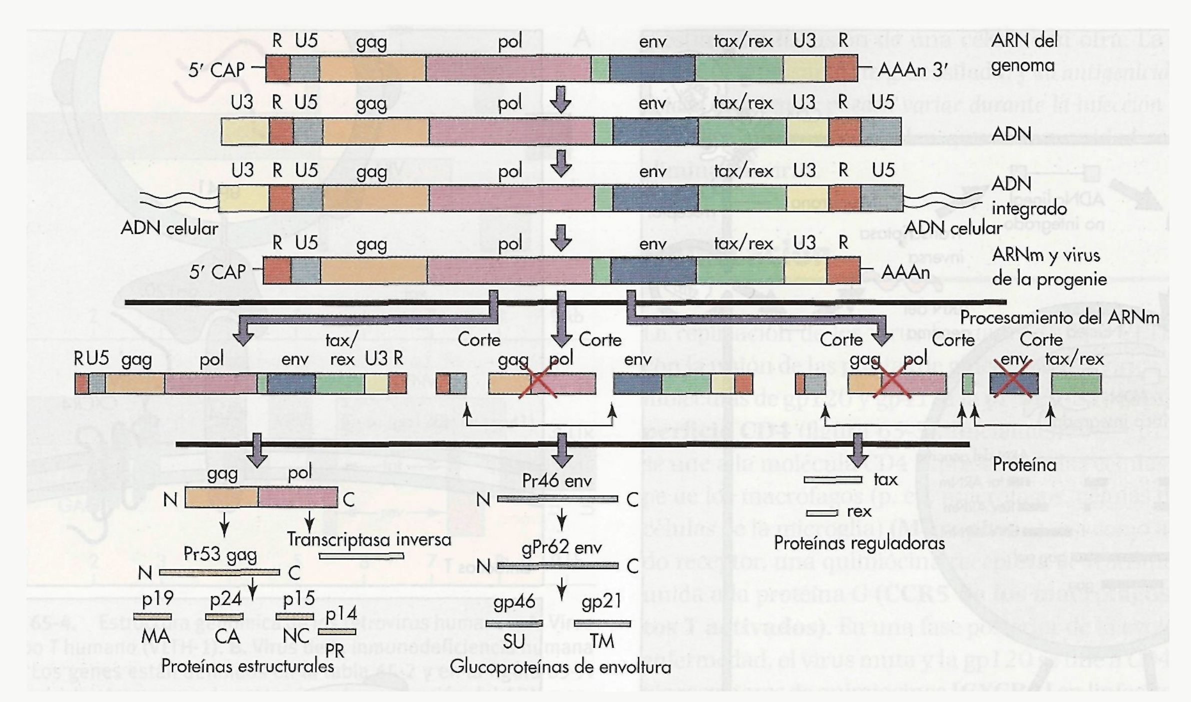


FIGURA 65-7. Transcripción y traducción del virus linfotropoT humano (VLTH-1). (Para el virus de lainmunodeficiencia humana [VIH] se utiliza un abordaje similar, pero más complejo.) Los ARN mensajeros (ARNm) del VLTH-1 y del VIH incluyen el extremo 5'delgenoma. Del ARNm de tax y rex se deben escindir dos secuencias *(Xroja),* lagag-poly la env. Los otros ARNm, incluido el ARNm env, requieren la escisión de una secuencia. La traducción destos ARNm produce poliproteínas que posteriormente se dividirán. Nomenclatura genética: env, gen de la glucoproteína de envoltura; gag, gen de antígeno de grupo; pol, polimerasa; rex, regulador del proceso de corte y empalme; tax, transactivador. Nomenclatura proteica: C, grupo carboxilo terminal del péptido; CA.cápside; MA, matriz; N, amina terminal; NC, nucleocápside; PR, proteasa; SU, componente de superficie; TM, componente de transmembrana de la glucoproteína de envoltura. Prefijos: gp, glucoproteína; gPr, poliproteína precursora glucosilada; p, proteína; PR, poliproteína precursora.

equivale a, como mínimo, un error de imprenta por cada página de esta obra, pero difiere en otros libros. Esta inestabilidad genética del VIH es la responsable de la aparición de nuevas cepas del virus durante la evolución de la enfermedad en una persona, una propiedad que puede alterar la patogenia del virus y favorecer la elusión de las defensas inmunitarias.

El ADN complemen taño bicatenarío se in troduce en el centro vírico y se inserta en el cromosoma del anfitrión con ayuda de una enzima codificada por el virus y transportada por el virión, la **integrasa.** La integración requiere la proliferación celular, aunque el ADNc del VIH y otros lentivirus puede permanecer en el núcleo y el citoplasma en una forma circular no integrada de ADN hasta que la célula esté activada.

Una vez integrado, comienza la fase tardía y el ADN vírico es transcrito como un gen celular por parte de la polimerasa de ARN II de la célula anfitriona. La transcripción del genoma produce un ARN de longitud total que, en el caso de los retrovirus simples, se procesa para producir moléculas de ARNm que contienen las secuencias *gag, gag-pol o env.* Los transcritos del genoma completo también se pueden ensamblar en nuevos viriones.

Puesto que el virus actúa como un gen celular, su replicación dependerá de la magnitud de la metilación del ADN vírico, de la tasa de crecimiento celular y, sobre todo, de la capacidad de la célula para reconocer las secuencias potenciadoras y promotoras codificadas en la región LTR. La estimulación de la célula como respuesta a otras infecciones, a través de la acción de citocinas o mitógenos, genera factores de transcripción que se unen a la LTR y pueden activar la transcripción del virus. Si el virus codifica oncogenes víricos, estos genes estimulan la proliferación celular y la transcripción, y por tanto la replicación vírica. *La capacidad de una célula de transcribir los genomas retrovíricos es el segundo determinante más en importancia del tropismo tisular y del abanico de organismos anfitriones del virus.*

El VLTH y el VIH son retrovirus complejos. El VLTH-1 codifica dos proteínas, **tax** y **rex,** que regulan la replicación vírica. A diferencia de otros ARNm víricos, el ARNm de tax y rex requiere más de un proceso de corte y empalme. El gen *rex* codifica dos proteínas que se unen a una estructura del ARNm vírico para impedir otros pasos de corte y empalme y estimular el transporte del ARNm hacia el citoplasma. El ARNm de tax/rex sometido a un doble proceso de corte y empalme se expresa en una etapa más temprana (baja concentración de rex), mientras que las proteínas estructurales se expresan en una fase más tardía (elevada concentración de rex). En una fase avanzada de la infección, rex estimula selectivamente la expresión de los genes estructurales sometidos a un único proceso de corte y empalme, los cuales se necesitan en grandes cantidades. La proteína tax es un **activador de la transcripción** y estimula la transcripción del genoma vírico a partir de la secuencia genética promotora de la 5' LTR. La tax también activa otros genes, como la interleucina-2 (IL-2), IL-3, el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos y el re-

ceptor de IL-2. La activación de estos genes estimula el crecimiento del linfocito T infectado.

La replicación del VIH está regulada hasta por seis **productos genéticos «accesorios»** (véase tabla 65-2). La proteína **tat,** al igual que la tax, es un transactivador de la transcripción de los genes víricos y celulares. La proteína **rev** actúa de manera semejante a la proteína rex para regular y promover el transporte de ARNm vírico hacia el citoplasma. La proteína **nef** reduce la expresión del CD4 de la superficie celular y las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I, altera las rutas de señalización de los linfocitos T, regula la citotoxicidad del virus, y es necesaria para mantener una carga vírica elevada. -La proteína nef desempeña una función clave para que la infección progrese hasta el SIDA. La proteína **vif** estimula el ensamblaje y la maduración, y se une a una proteína celular antivírica con el fin de impedir que origine hipermutaciones en el ADNc y favorezca la replicación del virus en células mieloides y de otro tipo. La **vpu** reduce la expresión del CD4 de la superficie celular y estimula la liberación del virión. La **vpr** (vpx en el VIH-2) juega un papel destacado en el transporte del ADNc hacia el núcleo y en la replicación vírica en las células en fase estacionaria, como los macrófagos. La VPR también detiene el ciclo celular en la fase G2, lo cual podría constituir la fase óptima para la replicación del VIH. Por otra parte, la célula controla la replicación de este virus, y la activación de los linfocitos T por un mitógeno o antígeno también favorece la replicación vírica.

Las proteínas traducidas a partir de los ARNm gag, gag-pol y env se sintetizan como poliproteínas y después se escinden para dar lugar a las proteínas funcionales (véase figura 65-7). Las glucoproteínas víricas se sintetizan, glucosilan y procesan en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Después estas glucoproteínas se degradan para formar una fracción transmembrana y subunidades extracelulares de la proteína de unión vírica, la cual se asocia para formar los trímeros y emigrar hacia la membrana plasmática.

A las poliproteínas gag y gag-pol se les añade un grupo acilo y a continuación se unen a la membrana plasmática que contiene la glucoproteína de la envoltura. La asociación de dos copias del genoma a moléculas celulares de ARN de transferencia estimula la salida del virión por gemación. Tras la adquisición de su envoltura y la liberación de la célula, la proteasa vírica degrada las poliproteínas gag y gag-pol para producir la transcriptasa inversa y formar el centro del virión, lo que garantiza la inclusión de estos componentes en el virión. La actividad proteasa es necesaria para la producción de viriones infecciosos y es un objetivo de los fármacos antivíricos.

La envoltura y liberación de retrovirus tiene lugar en la superficie celular. La replicación y la gemación de los retrovirus no implica necesariamente la destrucción de la célula. El VIH también se puede transmitir de una célula a otra mediante la producción de células gigantes multinucleadas o sincitios. Los sincitios son frágiles y su formación estimula la actividad citolítica del virus.

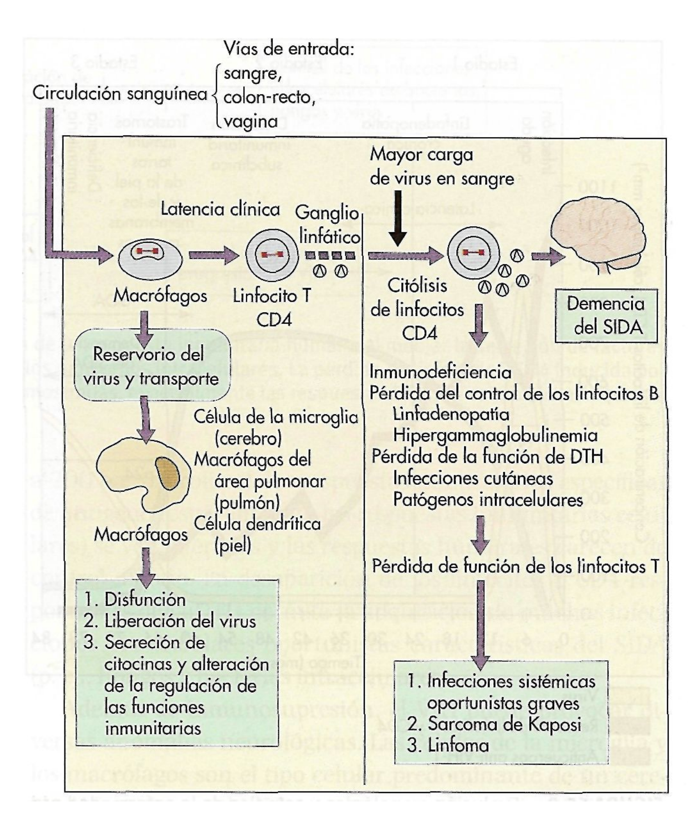


FIGURA 65-8. Patogenia del virus de la ¡nmunodeficiencia humana (VIH). El VIH provoca una infección lítica y latente de los linfocitos T CD4, una infección persistente de las células de la familia de los monocitos-macrófagos y destruye las neuronas, tos resultados de estas acciones son ¡nmunodeficiencia y la demencia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). DTH, hipersensibilidad de tipo retardado. (Modificado de Fauci AS: *Science;* 239:617-622,1988.)

CUADRO 65-2. Mecanismos patogénicos del VIH

- El virus de la ¡nmunodeficiencia humana infecta principalmente linfocitos T CD4 y células de la estirpe de los macrófagos (p. ej., monocitos, macrófagos, macrófagos alveolares del pulmón, células dendríticas de la piel y células de la microglia del cerebro)
- El virus provoca la infección lítica de los linfocitos T CD4 y una infección persistente productiva de bajo nivel de células de la estirpe de los macrófagos
- El virus provoca la formación de sincitios en células que expresan grandes cantidades de antígeno CD4 (linfocitos T) con la subsiguiente tisis de las células
- El virus altera la función de los linfocitos T y de los macrófagos

Virus de la ¡nmunodeficiencia humana

PATOGENIA E INMUNIDAD

El principal determinante de la patogenia y la enfermedad provocada por el VIH es el **tropismo del virus por los linfocitos T y los macrófagos que expresan CD4** (cuadro 6 5-2 y figura 65-8). La inmunosupresión inducida por el VIH (SIDA) provoca una reducción del número de los linfocitos T CD4

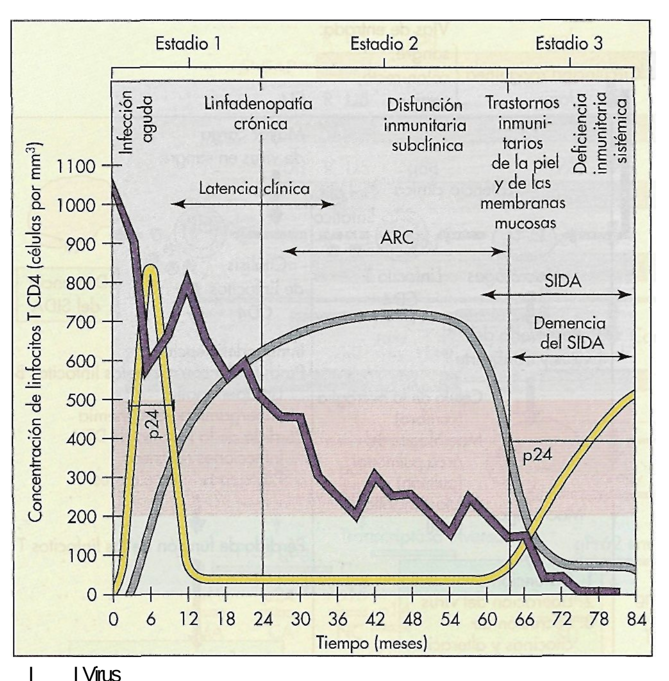


FIGURA 65-9. Evolución cronológica y estadios de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tras un período de latencia clínica prolongado aparecen los síntomas iniciales semejantes a los de una mononucleosis. La reducción progresiva del número de linfocitos T CD4, incluso durante el período de latencia, permite que aparezcan infecciones oportunistas. Los estadios de la infección por VIH están definidos por la concentración de linfocitos T CD4 y la aparición de enfermedades oportunistas. ARC, complejo relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). (Modificado de Redfield RR, Buske DS: *SciAm* 259:90-98,1988, actualizado en 1996.)

que diezma las funciones cooperadoras y de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) de la respuesta inmunitaría.

Durante las relaciones sexuales vaginales o anales, el V1H-1 infecta y se adhiere a las células dendríticas de Langerhans del epitelio, las cuales pueden viajar hasta los ganglios linfáticos. El VIH se une a las células dendríticas y puede mantenerse en su superficie mediante la unión a una molécula de lectina, DC-SIGN, y emplea a estas células para transportarlo hasta los linfocitos T CD4 y favorecer su infección. El sexo anal puede suponer un riesgo mayor que otras vías de infección. Los linfocitos T especiales que portan un gran número de correceptores del virus están separados del colon por una única capa de células. Cuando el virus pasa a la sangre, es probable que infecte las células dendríticas y otras células de la estirpe de los monocitos-macrófagos. Las células de la estirpe de los macrófagos expresan receptores de las quimiocinas CCR5 y CXCR4, y pueden ser infectados por VIH M-tropo y T-tropo. Los macrófagos mantienen una infección persistente por el VIH, y probablemente constituyan los principales reservorios y medios de distribución de este virus. La mutación del gen *env* que codifica gpl20 modifica el tropismo del virus por los macrófagos a los linfocitos T CD4. En los ganglios linfáticos se

TABLA 65-3. Medios del VIH para escapar del sistema inmunitario

Característica	Función
Infección de linfocitos y macrófagos	Inactivación de un elemento clave de las defensas inmunitarias
Inactivación de linfocitos cooperadores CD4	Pérdida del activador del sistema inmunitario y la hipersensibilidad de tipo retardado
Variación antigénica degpl20	Elusión de la detección de los anticuerpos
Glucolisilación amplia degpl20	Elusión de la detección de los anticuerpos

produce una replicación continua del virus con la consiguiente liberación del virus y linfocitos T infectados a la sangre. Pueden producirse reducciones del número de los linfocitos T CD4 como consecuencia de la citólisis inducida por el VIH, la citólisis inmunitaria asociada a los linfocitos T citotóxicos o la activación crónica como respuesta a una amplia exposición a antígenos del VIH que desencadena una rápida diferenciación terminal y destrucción de los linfocitos T. La mayor diseminación de virus en sangre, a medida que el número de linfocitos CD4 desciende, guarda una relación directa con la evolución de los síntomas del SIDA (figura 65-9).

El VIH induce diversos efectos citopatológicos que pueden destruir los linfocitos T (tabla 65-3). Entre estos figura la acumulación de copias no integradas de ADN circular del genoma, el aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática, la formación de sincitios y la inducción de la apoptosis (muerte celular programada). La relativa capacidad del VIH de destruir a las células diana guarda relación con la cantidad de CD4 expresado por la célula. Los macrófagos pueden eludir la acción citolítica del VIH debido a que expresan un número menor de moléculas CD4 que los linfocitos T. Las proteínas accesorias del VIH son importantes para su replicación y su virulencia. Tal como se ha dicho antes, la proteína nef parece ser esencial para favorecer la progresión de la infección por VIH hasta el SIDA. Se ha observado que las personas infectadas con mutantes naturales de nef y los primates infectados con mutantes del virus de la inmunodeficiencia de los simios, el cual carece de nef, sobreviven durante un período más prolongado de lo que se esperaba («pacientes sin progresión»).

La respuesta inmunitaria desplegada frente a la infección por el VIH restringe la infección vírica, pero contribuye a la patogenia. Se generan anticuerpos neutralizantes frente a la gpl20 y participan en las respuestas de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Sin embargo, el virus recubierto de anticuerpos continúa siendo infeccioso y es absorbido por los macrófagos. Los linfocitos T CD8 desempeñan una función clave para controlar la progresión de la enfermedad asociada al VIH. Los linfocitos T CD8 pueden destruir las células infectadas mediante una acción citotóxica directa y la síntesis de factores

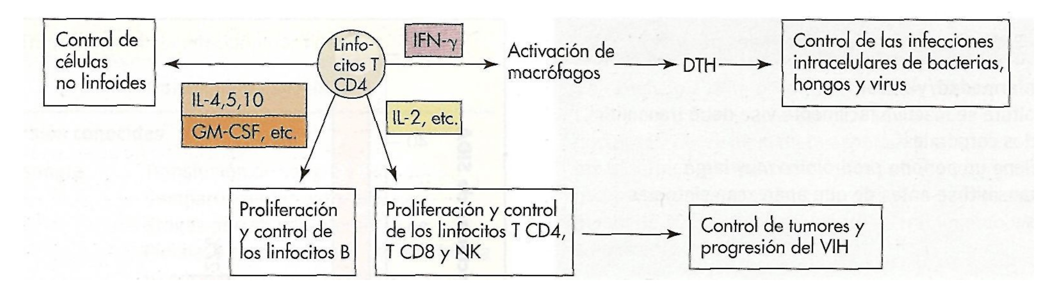


FIGURA 65-10. Los linfocitos T CD4 tienen un papel crítico en la regulación de la respuesta inmunitaria humana al mediar la secreción de factores solubles y la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) frente a los patógenos intracelulares. La pérdida de linfocitos T CD4 inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana provoca una pérdida de las funciones mostradas, especialmente las respuestas DTH y el control de la respuesta inmunitaria por parte de las linfocinas.

supresores que restringen la replicación vírica, como quimiocinas que también inhiben la unión del virus a su correceptor. Sin embargo, los linfocitos T CD8 han de ser activados por los linfocitos T CD4; el número de linfocitos T CD8 desciende en paralelo al número de linfocitos T CD4 y su reducción guarda relación con la progresión de la enfermedad al SIDA.

El VIH dispone de varios mecanismos para eludir el control por el sistema inrnunitario. Las más significativas son la capacidad del virus para mutar y, por tanto, alterar su antigenicidad y evitar su eliminación por anticuerpos. El VIH altera la totalidad del sistema inrnunitario al afectar a los linfocitos T CD4 que controlan a otros linfocitos T, linfocitos B y macrófagos por medio de la producción de citocinas. La infección persistente de los macrófagos y los linfocitos T CD4 también mantiene al virus en una célula privilegiada para el sistema inrnunitario y células en tejidos privilegiados inmunes (como el sistema nervioso central y los órganos genitales) (véase tabla 65-3).

La evolución de la infección por VIH discurre de manera paralela a la reducción del número de linfocitos T CD4 y la cantidad de virus en sangre (véase figura 65-9). Inicialmente (fase aguda) se registra un importante aumento de la producción de virus (lO^7 partículas por mi de plasma) y viremia. La proliferación de los linfocitos T y las respuestas frente a las células linfoides y mieloides infectadas favorece un síndrome semejante a la mononucleosis. Las concentraciones séricas de virus descienden durante el período de latencia clínica, pero la replicación continúa en los ganglios linfáticos. El virus también permanece en estado de latencia en los macrófagos y los linfocitos T en reposo. En una fase más avanzada de la enfermedad, las concentraciones de virus en sangre aumentan, las concentraciones de CD4 están significativamente reducidas, se ha destruido la estructura de los ganglios linfáticos y el paciente queda inmunosuprimido.

El papel principal de los linfocitos T CD4 cooperadores en el inicio de la respuesta inmunitaria y de tipo DTH queda subrayado por la magnitud de la desaparición de la respuesta inmunitaria originada por la infección por VIH (figura 65-10). Los linfocitos T CD4 activados desencadenan las respuestas inmunitarias al segregar las citocinas necesarias para la activación de los macrófagos, otros linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citotóxicos naturales. Cuando no existen linfocitos T CD4 o no son funcionales (recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a 200 por microlitro), las respuestas inmunitarias específicas de antígeno (especialmente las respuestas inmunitarias celulares) se ven alteradas y las respuestas humorales carecen de control alguno. La desaparición de los linfocitos T CD4 responsables de la DTH permite la adquisición de muchas infecciones intracelulares oportunistas características del SIDA (p. ej., hongos y bacterias intracelulares).

Además de inmunosupresión, el VIH puede provocar diversas anomalías neurológicas. Las células de la microglia y los macrófagos son el tipo celular predominante de un cerebro infectado por el VIH, pero las neuronas y las células de la glia también pueden estar infectadas. Los monocitos y las células de la microglia pueden desprender sustancias neurotóxicas o factores quimiotácticos que estimulen las respuestas inflamatorias en el cerebro. También es posible que el virus provoque efectos citopatológicos directos sobre las neuronas.

EPIDEMIOLOGÍA

El SIDA se detectó por primera vez en hombres homosexuales en EE.UU., aunque se ha extendido con proporciones epidémicas por toda la población (cuadro 65-3). En el año 2003 se estimó que se producen alrededor de 5 millones de nuevas infecciones anuales, así como 3 millones de muertes anuales debidas al SIDA (según los datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA [UNAIDS] y la Organización Mundial de la Salud [OMS]) (figuras 65-11 y 65-12).

Se considera que el VIH procede del virus de la inmunodeficiencia de los simios, y de hecho el VIH-2 es parecido a este virus. La primera infección en el ser humano se produjo en África en los años treinta del siglo pasado, pero pasó desapercibida en las zonas rurales. La migración de individuos infectados hacia las ciudades después de 1960 introdujo el virus en los centros de población, y la aceptación cultural de la prostitución facilitó su transmisión.

Ciados y distribución geográfica

Las infecciones por VIH-1 se están extendiendo por todo el mundo, y el mayor número de casos de SIDA corresponde al África subsahariana, aunque el número de casos también cre-

CUADRO 65-3. Epidemiología de las infecciones por VIH

Factores de la enfermedad/víricos:
El virus con envoltura se inactiva fácilmente y se debe transmitir con los líquidos corporales
La enfermedad tiene un período prodrómico muy largo
El virus puede transmitirse antes de que aparezcan síntomas identificables

Transmisión:
El virus está presente en sangre, semen y secreciones vaginales
Véanse modos de transmisión en la tabla 65-4

¿Quién corre riesgos?:
Adictos a drogas por vía parenteral; individuos sexualmente activos con muchas parejas (homosexuales y heterosexuales); prostitutas; recién nacidos de madres positivas al virus de la inmunodeficiencia
Receptores de trasplantes de sangre y órganos y hemofílicos: anteriores a 1985 (programas previos al cribado)

Geografía/estación:
Es una epidemia en expansión por todo el mundo
No hay incidencia estacional

Métodos de control:
Los fármacos antivíricos limitan la progresión de la enfermedad
Se están haciendo pruebas de vacunas para su prevención y tratamiento
Las relaciones sexuales seguras y monógamas limitan su difusión
Se deben utilizar agujas de inyección estériles
Se han desarrollado programas a gran escala de cribado de sangre de las transfusiones, de los órganos para trasplante y de los factores de coagulación utilizados por los hemofílicos

ce en Asia, EE.UU. y el resto del mundo (véase figura 65-12). El VIH-2 es más frecuente en África (especialmente África occidental) que en EE.UU. y otras regiones del planeta. La transmisión heterosexual es la forma principal de transmisión del V1H-1 y del VIH-2 en África, y tanto los hombres como las mujeres pueden estar igualmente afectados por este virus. El VIH-2 produce una enfermedad semejante, pero menos grave que el SIDA. Se distinguen, al menos, nueve subtipos, o **ciados,** de VIH-1 designados como A a H, M y O, y como A-E en el caso de VIH-2, de acuerdo con la secuencia de sus genes *env* y *gag*. Las proteínas gp120 y de la cépside de los distintos ciados difieren entre sí, y constituyen los principales antígenos para los anticuerpos y los linfocitos T. Los diversos ciados presentan una distribución geográfica diferente.

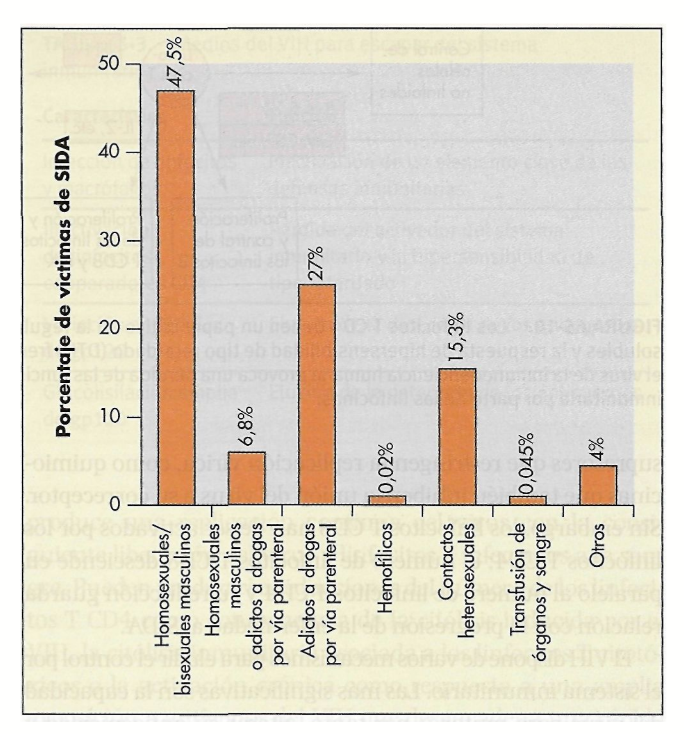


FIGURA 65-11. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Estadísticas de EE.UU. hasta diciembre de 2003. Los porcentajes de casos de SIDA se presentan por categoría de exposición: hombres, mujeres y niños menores de 13 años. En EE.UU., a diferencia de África y muchas otras partes del mundo, los homosexuales masculinos son la categoría de exposición más amplia. Sin embargo, los adictos a drogas por vía parenteral y las parejas heterosexuales son cada vez más frecuentes. (De los *Centers for Disease Control and Prevention* estadounidenses: *HIV/AIDS surveillance report.* www.cdc. gov/hiv/stats/hasrlink.htm.)

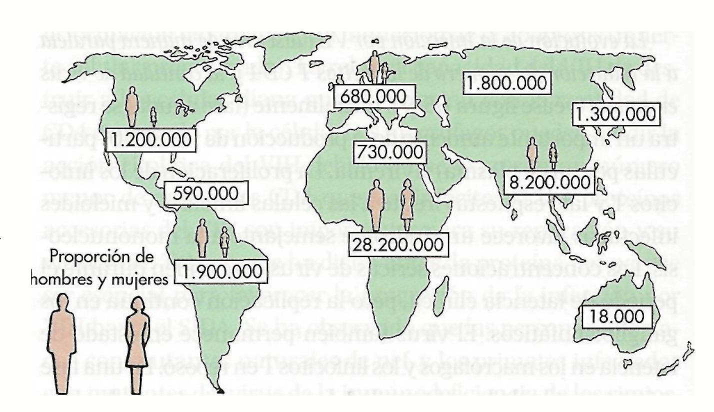


FIGURA 65-12. Estimaciones máximas de la distribución acumulada global de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a finales de 2003. El número total acumulado estimado de adultos infectados por VIH a nivel mundial en 2003 era aproximadamente de 46 millones. Las tasas de infección varían ampliamente en las distintas regiones del mundo. Las tasas más elevadas se dan en África subsahariana. (Modificado de AIDS Epidemic Update, Dec. 2003. www. unaids.org)

Transmisión

La presencia del **VIH en sangre, semen** y **secreciones vaginales** de los individuos infectados y **el prolongado período de infección asintomático** son los factores que han favorecido la diseminación de la enfermedad por contacto sexual y contagio con sangre y hemoderivados (tabla 65-4). El virus también se puede transmitir a nivel perinatal a los recién nacidos. Sin embargo, el VIH ***no*** se transmite por contacto casual, las manos, abrazos, besos, tos, estornudos, picaduras de insectos, agua, alimentos, utensilios, retretes, piscinas o baños públicos.

Población de máximo riesgo

La población que presenta un riesgo máximo de contraer una infección por VIH son las personas sexualmente activas (homosexuales y heterosexuales), los drogadictos por vía parenteral y sus parejas sexuales y los recién nacidos de madres positivas

TABLA 65-4. Transmisión de la infección por VIH

Vías	Transmisión específica
Vías de transmisión conocidas	
Inoculación en sangre	Transfusión de sangre y derivados Compartir agujas entre adictos a drogas por vía parenteral Pinchazo con una aguja, herida abierta y contacto con membranas mucosas en personal sanitario Agujas de tatuaje
Transmisión sexual	Relaciones sexuales anales y vaginales
Transmisión perinatal	Transmisión intrauterina Transmisión periparto Leche materna
Vías que no provocan transmisión	
Contacto personal directo	Miembros del grupo familiar Personal sanitario no expuesto a_ sangre

para el VIH, y existe una representación desproporcionada de afroamericanos e hispanos en la población positiva para el VIH.

Tal como se ha indicado, inicialmente el SIDA se describió en hombres jóvenes homosexuales promiscuos y todavía abunda en la comunidad homosexual. La relaciones sexuales anales son un modo eficaz de transmitir el virus. Sin embargo, las relaciones heterosexuales por contacto vaginal y el consumo de drogas por vía parenteral se han convertido en las vías principales de transmisión del VIH en la población. La frecuencia del VIH en los drogodependientes se debe a la costumbre de compartir las agujas de jeringuillas contaminadas, lo cual constituye una práctica bastante común en los recintos en los que los drogodependientes acostumbran a inyectarse. Solamente en la ciudad de Nueva York más del 80% de los drogadictos por vía intravenosa son positivos al análisis de anticuerpos frente al VIH, y actualmente son la principal fuente de transmisión heterosexual y congénita del virus.

Con anterioridad al año 1985, los individuos que recibieron transfusiones de sangre o trasplantes de órganos y los hemofílicos que recibían factores de coagulación de sangre mezclada presentaban un riesgo muy elevado de contraer la infección por el VIH. El virus se diseminó en muchos países a través de profesionales sanitarios que compartían o utilizaban de manera incorrecta agujas de jeringuillas o ciertos instrumentos. Prácticamente han eliminado el riesgo de transmisión del VIH en las transfusiones (véase figura 65-12). Los hemofílicos que reciben factores de coagulación mezclados disfrutan de una protección aún mayor gracias al tratamiento adecuado de estos factores para eliminar los virus (calor prolongado).

Los profesionales sanitarios corren un gran riesgo de infección por VIH por pinchazo accidental con una aguja, cortes o por contacto de la sangre contaminada con pequeñas heridas de la piel y las membranas mucosas. Afortunadamente, los estudios de las víctimas de pinchazos de agujas han demostrado que se produce seroconversión en menos del 1% de los que han estado en contacto con sangre positiva para el VIH. Las agujas y las tintas contaminadas de tatuaje son otra posible vía de transmisión del VIH.

CUADRO 65-4. Resumen clínico

Un ex-adicto a la heroína de 32 años de edad presentó un cuadro semejante a mononucleosis de 2 semanas de duración, sudoración nocturna y fiebre de manera esporádica a lo largo de 3 años, y posteriormente candidiasis, retinitis por citomegalovirusy neumonía por neumocistis. Su recuento de linfocitos T CD4 es menor de 200 por ul. Se instauró un tratamiento antirretrovírico sumamente activo

ENFERMEDADES CLÍNICAS

El SIDA es una de las epidemias más devastadoras que se recuerdan. La mayoría de individuos infectados por el VIH acaba presentando sintomatología y la inmensa mayoría de estos sucumbe finalmente a la enfermedad en ausencia de tratamiento. La enfermedad por el VIH progresa desde una infección asintomática hasta inmunodepresión profunda descrita como SIDA totalmente desarrollado (véase figura 65-9). Las enfermedades relacionadas con el SIDA engloban esencialmente infecciones oportunistas, cáncer y los efectos directos del VIH sobre el sistema nervioso central (tabla 65-5). Aunque es raro, existen casos de supervivientes de larga duración. Algunos de estos casos se deben a la infección por cepas del VIH que carecen de la proteína funcional nef. La resistencia frente al virus guarda relación con la falta de expresión del correceptor para quimiocinas del virus.

Los síntomas iniciales tras la infección por VIH (2 a 4 semanas después de la infección) se pueden parecer a los de la gripe o la mononucleosis, con una meningitis «aséptica» o un exantema que aparece hasta 3 meses después de la infección (cuadro 65-4). Al igual que en la mononucleosis, los síntomas se derivan de las respuestas inmunitarias desencadenadas por una extensa infección de células linfoides. Estos síntomas desaparecen espontáneamente en el plazo de 2 a 3 semanas, y van seguidos de un período de infección asintomática o una linfadenopatía generalizada persistente que puede durar varios años. Durante este período, el virus se multiplica en los ganglios linfáticos.

El deterioro de la respuesta inmunitaria está indicado por el aumento de la sensibilidad a los microorganismos patógenos oportunistas, especialmente aquellos controladas por los linfocitos T CD4, los macrófagos activados, los linfocitos T CD8 y las respuestas DTH (p. ej., levaduras, virus herpes o bacterias intracelulares). El inicio de los síntomas está relacionado con la reducción del número de linfocitos T CD4 por debajo de 450/ul y el aumento de las concentraciones de virus (determinadas mediante técnicas relacionadas con la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) y proteina p24 en sangre. El SIDA totalmente desarrollado aparece cuando

TABLA 65-5. Enfermedades indicadoras de SIDA*

Infección	Enfermedad
Infecciones oportunistas	Toxoplasmosis cerebral
Protozoos	Criptosporidiosis con diarrea
	Isosporiasis con diarrea
Fúngicas	Candidiasis del esófago, tráquea y pulmones
	Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (llamado anteriormente *P. carínii)*
	Criptococosis (extrapulmonar)
	Histoplasmosis (diseminada)
	Coccidioidomicosis (diseminada)
Víricas	Infección por citomegalovirus
	Infección por virus herpes simple (persistente o diseminada)
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	Leucoplaquia pilosa provocada por el virus de Epstein-Barr
Bacterianas	Complejo *Mycobacterium avium intracellulare* (diseminado)
	Cualquier enfermedad micobacteriana «atípica»
	Tuberculosis extrapulmonar
	Septicemia por *Salmonella* (recurrente)
	Infecciones bacterianas piógenas (múltiples o recurrentes)
Tumores oportunistas	Sarcoma de Kaposi
	Linfoma primario del cerebro
	Otros linfomas no hodgkinianos
Otras	Síndrome de caquexia porVIH
	Encefalopatía del VIH
	Neumonía intersticial linfoide

Modificado de Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.
VIH, virus de inmunodeficiencia humana.
*Manifestaciones de la infección por VIH que definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, según los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention.*

los recuentos de linfocitos T CD4 descienden por debajo de 200/u.l, e implica la aparición de enfermedades más significativas, incluido el síndrome caquetizante por VIH (adelgazamiento y diarrea durante más de 1 mes) y la aparición de entidades indicadoras, como el **sarcoma de Kaposi,** o enfermedades oportunistas específicas, en especial la **neumonía por *Pneumocystis carínii,*** la infección por el **complejo *Mycobacterium avium intracellulare*** y un **cuadro grave asociado al citomegalovirus** (véase tabla 65-5).

El SIDA se puede manifestar de distintas formas, incluidas linfadenopatía y fiebre, infecciones oportunistas, tumores malignos y demencia relacionada con el SIDA.

Linfadenopatía y fiebre

Pueden aparecer linfadenopatía y fiebre, y esta combinación de síntomas clínicos se ha denominado **complejo relacionado con el SIDA (CRS).** Es un proceso que se desarrolla de forma gradual y que puede ir acompañado de adelgazamiento y malestar. Estos síntomas pueden persistir indefinidamente o bien progresar. Entre los síntomas también pueden figurar diversas infecciones oportunistas, diarrea, sudoración nocturna y fatiga. En África, el adelgazamiento patológico se denomina *enfermedad delgada.*

Infecciones oportunistas

Las infecciones normalmente benignas provocadas por microorganismos como *Candida albícans* y otros hongos, virus de ADN capaces de producir enfermedades recurrentes, parásitos y bacterias de crecimiento intracelular, pueden provocar una enfermedad significativa tras el agotamiento de los linfocitos T CD4 provocado por el VIH (véase tabla 65-5). La **neumonía inducida por *Pneumocystis jiroveci*** (PCP) (anteriormente conocida como *Pneumocystis carinii),* la candidiasis bucal (hongos), la toxoplasmosis cerebral y la meningitis criptocócica también aparecen con frecuencia, así como infecciones prolongadas y graves provocadas por los virus herpes (p. ej., virus herpes simple; virus varicela zóster; virus de Epstein-Barr [VEB, leucoplaquia vellosa de la boca, linfomas asociados al VEB]; citomegalovirus [especialmente retinitis, neumonía y enfermedad intestinal], y papovavirus [virus JC que provocan leucoencefalopatía multifocaí progresivaJ). La *tuberculosis y otras enfermedades* micobacterianas, junto a la diarrea asociada a microorganismos patógenos habituales (especies de *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter)* y microorganismos inusuales (especies de criptosporidios, micobacterias, especies del género *Amoeba),* también constituyen problemas frecuentes.

Tumores malignos

El tumor maligno más destacado que se desarrolla en pacientes con SIDA es el sarcoma de Kaposi asociado al virus herpes humano-8, un cáncer cutáneo infrecuente y, en otras circunstancias, benigno, que se disemina hacia los órganos internos en los pacientes inmunodeflcientes. También son prevalentes los linfomas no hodgkinianos y los linfomas relacionados con el VEB.

Demencia relacionada con el SIDA

La demencia relacionada con el SIDA puede ser el resultado de una infección oportunista o una infección por VIH de las células de la microglia y las neuronas del cerebro. Los pacientes con este cuadro pueden padecer un deterioro progresivo de su capacidad intelectual y otros síntomas de trastornos neurológicos similares a los de las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer. También puede darse un proceso de deterioro neurológico como consecuencia de la infección por alguno de los diversos patógenos oportunistas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Los análisis de infección por VIH se realizan por una de estas tres razones: 1) para identificar a las personas que padecen la infección con el fin de instaurar un tratamiento farmacológico antivírico; 2) para identificar a los portadores que pueden transmitir la infección a otros sujetos (especialmente donantes de sangre o de órganos, mujeres embarazadas y parejas sexuales), o 3) para realizar un seguimiento de la enfermedad y confirmar el diagnóstico de SIDA (tabla 65-6). La naturaleza crónica de la enfermedad permite el uso de análisis serológicos para comprobar la infección por VIH, los cuales se complementan por medio de la detección genómica y la cuantificación por técnicas relacionadas con la PCR. Aunque aún los análisis serológicos son incapaces de identificar a personas infectadas recientemente. El virus del VIH se desarrolla con dificultad en los tejidos tisulares, por lo que no se lleva a cabo el aislamiento del virus. El hallazgo del antígeno vírico p24, la enzima transcriptasa inversa, o grandes cantidades de ARN vírico en muestras de sangre indica la presencia de infección reciente o bien una fase tardía de la enfermedad (véase figura 65-9). El ARN vírico (en viriones) presente en la sangre se puede detectar mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI), la PCR a tiempo real y otros métodos relacionados. Los valores en sangre de ARN vírico también son útiles para controlar los resultados del tratamiento antivírico.

TABLA 65-6. Pruebas de laboratorio de VIH

Análisis	Objetivo
Serologfa	
Prueba de inmunoabsorción Inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas	Cribado inicial
Aglutinación látex	Cribado inicial
Prueba rápida de anticuerpos orales	Cribado inicial
Transferencia de Western	Análisis de confirmación
Inmunofluorescencia	Análisis de confirmación
Virión ARN PCR-TI	Detección del virus en sangre
PCR-T1 a tiempo real	Cuantificación del virus en sangre
ADN de cadena ramificada	Cuantificación del virus en sangre
Antígeno p24	Marcador precoz de infección
Aislamiento del virus	Prueba actualmente no disponible
Proporción de linfocitos T CD4:CD8	Guarda relación con la enfermedad del virus de la inmunodeficiencia humana

PCR-TI, reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

Genómica

Algunos métodos nuevos de detección y cuantificación de los genomas de VIH presentes en la sangre se han convertido en una pieza clave del seguimiento de la evolución de una infección por el VIH, así como de la eficacia del tratamiento antivírico. Tras convertir el ARN vírico en ADN por medio de una transcriptasa inversa (suministrada por el laboratorio), se puede detectar el ADNc sintetizado a partir del genoma vírico mediante PCR y cuantiíicarlo a través de la PCR a tiempo real, amplificación de ADN de cadena ramificada y otros métodos (véase capítulo 17). La determinación de la carga vírica (cantidad de genoma presente en sangre) permite controlar la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento.

Serología

Para el control habitual se utilizan inmunoanálisis de absorción ligados a enzimas (ELISA) o pruebas de hemaglutinación. Sin embargo, la prueba de ELISA puede dar resultados falsos positivos y no detectar una infección reciente. En consecuencia, para confirmar los resultados seropositivos se utilizan procedimientos más específicos, como el análisis de transferencia de Western. Por otro lado, el análisis de transferencia de Western (véanse capítulo 51 y figura 51-7) determina la presencia de anticuerpos frente a antígenos víricos (p24 y p31) y glucoproteínas (gp41 y gpl20/160). Los anticuerpos frente al VIH pueden desarrollarse lentamente, tardando en la mayoría de pacientes de 4 a 8 semanas en aparecer; sin embargo, hasta en el 5% de los infectados pueden llegar a tardar 6 meses (véase figura 65-9).

Estudios inmunológicos

El estado de una infección por VIH se puede deducir de un análisis de subpoblaciones de linfocitos T. En los individuos

infectados por VIH, el número total de linfocitos CD4 y la proporción entre linfocitos cooperadores e inductores (proporción CD4:CD8) son excesivamente bajos. La concentración concreta de linfocitos CD4 identifica la fase del SIDA.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

En todo el mundo se ha iniciado un intenso esfuerzo para elaborar fármacos antivíricos y vacunas eficaces frente al VIH. En el cuadro 6 5-5 se observa una lista de los principales tratamientos antivíricos (hasta el verano de 2004). Los fármacos anti-VIH aprobados por la *Food and Drug Administration* estadounidense se pueden clasificar en **fusión-penetración, análogos** de **nucieósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucieósidos de la transcriptasa inversa** o **inhibidores de proteasas.** La inhibición del suceso inicial de fusión de la membrana celular y la envoltura vírica por parte de un péptido (T-20, enfuviritide) que inhibe la acción de la molécula gp41 evita la infección de la célula. La inhibición de la transcriptasa inversa impide el comienzo de la replicación vírica al inhibir la síntesis de ADNc. Acidotimidina (AZT), didesoxiinosina (ddl), didesoxicitidina (ddC) y otros análogos de nucieósidos son fosforilados por enzimas celulares y son incorporados al ADNc en formación por la transcriptasa inversa para interrumpir la síntesis de esta molécula. Los inhibidores no nucieósidos de la transcriptasa inversa (nevirapina) inhiben la enzima por medio de otros mecanismos. Los inhibidores de laproteasa bloquean la morfogenia del virión inhibiendo la escisión de las poliproteínas gag y gag-pol. El virión así formado es inactivo. Entre otros fármacos anti-VIH que se están desarrollando se encuentran distintos análogos de nucieósidos y otros inhibidores de la transcriptasa inversa, antagonistas de receptores (análogos de CD4 y gpl20), inhibidores de la función tat (Ro 24-7429), inhibidores de la glucosilación de las glucoproteínas, interferón e inductores del interferón, y ADN antisentido para secuencias clave del genoma.

Según las directrices actuales, se recomienda administrar AXT para el tratamiento de personas asintomáticas o moderadamente sintomáticas, con recuentos de CD4 inferiores a 500/ul y para el tratamiento de mujeres embarazadas infectadas con el propósito de reducir la probabilidad de transmisión del virus al feto. Los importantes efectos tóxicos significativos derivados de la terapia con dosis elevadas de AZT se pueden reducir a niveles mínimos al administrar la AZT en la fase inicial de la enfermedad y en dosis ulteriores inferiores. Por desgracia, la elevada tasa de mutación del VIH favorece el desarrollo de resistencia a estos fármacos. Un cóctel de diversos fármacos antivíricos cada uno de los cuales está dotado de un mecanismos distinto de acción (p. ej., AZT, 3TC e inhibidor de la proteasa), denominado **tratamiento antirretrovírico de alta actividad,** tiene una probabilidad menor de provocar resistencias y se ha convertido en el tratamiento recomendado. La politerapia puede reducir los niveles séricos del virus hasta prácticamente cero y puede reducir la morbimortalidad en muchos pacientes con SIDA avanzado. A pesar de que el HAART es un régimen farmacológico difícil, tras este tratamiento muchos pacientes recuperan un estado de salud casi normal.

CUADRO 65-5. Posibles tratamientos antivíricos en la infección por VIH

Análogos nucieósidos inhibidores de la transcriptasa inversa:
Acidotimidina (AZT)
Didesoxicitidina (ddC)
Didesoxünosina (ddl)
d4T
3TC
Tenofovir disoproxil fumarato (clase adenosina)
ABC

Inhibidores no nucieósidos de la transcriptasa inversa:
Nevirapina
Delavirdina
Efavirenz

Inhibidores de la proteasa:
Saquinavir
Ritonavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Amprenavir
Fosamprevavir
Atazanavir

Inhibidores de la fusión:
T20

Terapia antirretrovírica sumamente activa (HAART) (combinación):
Abacavir/cidovudina/lamivudina
Ind¡navir/AZT/3TC
Ritonavir/AZT/3TC
Nelfinavir/AZT/3TC
Nevirapine/AZT/ddl
Nevirapine/indinavir/3TC

Educación

La vía principal de control de la infección por VIH es la educación de la población respecto a los métodos de transmisión y las medidas que pueden impedir la transmisión del virus. Por ejemplo, las relaciones monógamas, la práctica del sexo seguro y el uso de preservativos reduce la posibilidad de contagio. Puesto que las agujas contaminadas son la principal fuente de VIH entre los drogodependientes por vía parenteral, se debe insistir en la importancia de no compartir las agujas. La reutilización de las agujas contaminadas en las clínicas fue la fuente de brotes de SIDA en los países del bloque de la antigua Unión Soviética y otras naciones. En algunos lugares se ha trabajado para proporcionar material estéril a los drogadictos por vía parenteral. Una exitosa campaña de formación contra el VIH llevada a cabo en Uganda ha demostrado ser más eficaz que los fármacos antivíricos a la hora de salvar vidas.

Control de órganos, sangre y hemoderivados

Los donantes potenciales de sangre y órganos se criban antes de proceder a donar sangre, tejidos o hemoderivados. Los individuos que obtienen resultados positivos en los análisis para el VIH no deben donar sangre. Los individuos que anticipan una necesidad futura de sangre, como los que están en lista de espera para cirugía, deberían considerar la donación de sangre con anterioridad. Para limitar la epidemia mundial, también se debe iniciar un control de la sangre en los países en vías de desarrollo.

Control de infección

Los procedimientos de control de la infección por VIH son los mismos que los del virus de la hepatitis B. Entre ellos se incluye el uso de sangre universal y precauciones con los líquidos corporales, que se fundamentan en la suposición de que todos los pacientes pueden ser portadores del VIH y otros microorganismos patógenos transmitidos por sangre. Entre las precauciones se incluyen el llevar ropa protectora (p. ej., guantes, mascarilla, gafas) y utilizar otras barreras que impidan el contacto con hemoderivados. Nunca se deben reutilizar jeringuillas ni instrumentos quirúrgicos a no ser que se desinfecten adecuadamente. Las superficies contaminadas se deben desinfectar con lejía doméstica al 10%, etanol o isopropanol al 70%, glutaraldehído al 2%, formol al 4% o agua oxigenada al 6%. En cuanto a la ropa, para inactivar el VIH basta con lavarla en agua caliente con detergente.

Desarrollo de una vacuna

No existen vacunas frente al VIH a pesar de que se han hecho muchos intentos. Una vacuna adecuada evitaría la adquisición del virus por parte de los adultos y la transmisión del virus de las madres positivas para el VIH a sus hijos; también impediría la progresión de la enfermedad.

La mayoría de las vacunas investigadas utilizan como inmunógeno la gpl20 o su precursora gpl 60 con el propósito de estimular la producción de anticuerpos neutralizantes. El gen de esta proteína se ha clonado, expresado en diferentes sistemas de células eucariotas (p. ej., levaduras, baculovirus) y se ha desarrollado una vacuna de subunidades. El gen *env* también se ha incorporado a los virus de la vaccinia, la viruela del canario y otros virus portadores para crear vacunas híbridas. También se están estudiando ciertos epítopos y antígenos de linfocitos T del producto del gen *gag* para su utilización en vacunas de péptidos. La creación de vacunas de ADN formadas por vectores de expresión eucariotas (plásmidos) que contienen el gen de la gpl60 u otros genes VIH constituyen el abordaje más actual de la inmunización. Las vacunas híbridas y de ADN ofrecen la posibilidad de estimular respuestas inmunitarias protectoras tanto de tipo humoral como celular.

Sin embargo, el desarrollo de la vacuna frente al VIH se enfrenta a varios problemas exclusivos de este virus. Por ejemplo, la protección inicial requeriría la producción de anticuerpos secretores para prevenir la transmisión sexual y adquisición del virus. Para protegerse frente a y eliminar una infección por VIH se necesitan tanto la inmunidad humoral como la celular. A pesar de que una vacuna atenuada sería ideal (p. ej., deleción del gen *nej),* estos virus aún poseen una cierta virulencia en los estudios realizados con primates. La estimulación de la formación de anticuerpos protectores se ve dificultada por la diferente inmunogenicidad de la gpl20 en virus pertenecientes a distintos ciados y por su facilidad para modificarse a través de mutaciones durante la infección de un sujeto. Otro problema es que el virus se puede transmitir mediante sincitios y permanecer latente, eludiendo de este modo la acción de los anticuerpos. El VIH también infecta e inactiva las células necesarias para iniciar una respuesta inmunitaría. Además, las pruebas de la vacuna serían problemáticas puesto que el VIH provoca una enfermedad en las personas y se debe efectuar un seguimiento a largo plazo para controlar la eficacia de la vacuna.

TABLA 65-7. Mecanismos de oncogénesis de los retrovirus

Enfermedad	Velocidad	Efecto
Leucemia o sarcoma agudos	Rápida: oncogén	Efecto directo Creación de proteínas estimuladoras de crecimiento
Leucemia	Lenta: transactivación	Efecto indirecto Proteína de transactivación (tax) o secuencias promotoras terminales de repetición largas promotoras que estimulan la expresión de los genes de proliferación celular

Virus de la leucemia de linfocitos T en el ser humano y otros retrovirus oncógenos

Inicialmente, la subfamilia Oncovirinae recibía el nombre de *virus tumorales de ARN, y* se han asociado al desarrollo de leucemias, sarcomas y linfomas en muchos animales. Estos virus no son citolíticos. Los miembros de esta familia se distinguen por el mecanismo de transformación celular y, por tanto, por la prolongada duración del período de latencia transcurrido entre la infección y la aparición de la enfermedad (tabla 65-7).

Los **virus del sarcoma y de la leucemia aguda** han incorporado a su genoma genes celulares (protooncogenes) que codifican los factores del control de crecimiento **(v-onc).** Entre estos se incluyen los genes que codifican diversas hor-

TABLA 65-8. Ejemplos representativos de oncogenes

Función	Oncogén	Virus
Tirosina cinasa	*src*	Virus del sarcoma de Rous
	abl	Virus de la leucemia murina Abelson
	fes	Virus del sarcoma felino ST
Receptores del factor de crecimiento	*erb-B* (receptor EGF)	Virus de la eritroblastosis de las aves
	erb-k (receptor de hormona tiroidea)	Virus de la eritroblastosis de las aves
Proteínas de unión al trifosfato de guanosina	HA-ras	Virus del sarcoma murino de Harvey
	Ki-ras	Virus del sarcoma murino de Kirsten
Proteínas nucleares	*myc*	Virus de la mielocitomatosis de las aves
	myb	Virus de la mieloblastosis de las aves
	fos	Virus del osteosarcoma murino FB]
	jun	Virus 17 del sarcoma de las aves

Basado en datos de Jawetz E et al: *Medical microbiology,* ed 18, Los Altos, Calif, 1989, Appleton & Lange.

monas de crecimiento, receptores de hormonas de crecimiento, proteína cinasas y proteínas de unión al trifosfato de guanosina, así como proteínas de unión al ADN nuclear. Estos virus pueden provocan la transformación de las células con relativa rapidez y son sumamente oncógenos. *No se ha identificado ningún virus humano de este tipo.*

Por lo menos se han identificado 35 oncogenes víricos diferentes (tabla 65-8). La transformación es el resultado del exceso de producción o la alteración de la actividad del producto del oncogén estimulador del crecimiento. A continuación, el aumento de la proliferación celular favorece la transcripción, lo que también estimula la replicación vírica. La incorporación del oncogén en muchos de estos virus conlleva la sustitución de las secuencias correspondientes a los genes *gag, pol* o *env,* de manera que la mayoría de estos virus son defectuosos y necesitan de virus auxiliares para su replicación. Muchos de estos virus son endógenos y se transmiten verticalmente a través de las células germinales animales.

Los **virus de la leucemia,** como el VLTH-1, son competentes en términos de replicación, pero no pueden transformar las células *in vítro.* Provocan cáncer tras un **período de latencia prolongado** de, al menos, 30 años. Los virus de la leucemia favorecen la proliferación celular de forma más indirecta que los virus que codifican oncogenes. En concreto, codifican un regulador de la transcripción, tax, que es capaz de activar los promotores de la región LTR y genes celulares específicos (incluidos genes controladores del crecimiento, genes de citocinas como la IL-2 y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos) con el fin de estimular una proliferación excesiva de esas células. Asimismo, mediante la integración de otros genes controladores del crecimiento de la célula vecina situados en su proximidad, las secuencias genéticas potenciadoras y promotoras codificadas en la región LTR del virus pueden impulsar la expresión de las proteínas estimuladoras de crecimiento. El crecimiento celular descontrolado puede ser suficiente para que las células sufran una transformación neoplásica y pueden favorecer otras anomalías genéticas durante un período muy largo. Estos virus también se asocian a transtornos neurológicos no neoplásicos y otras enfermedades. Por ejemplo, el VLTH-1 provoca **leucemia linfocítica aguda de linfocitos T del adulto (ATLL)** y mielopatía asociada al VLTH-1 (paraparesia espástica tropical), una enfermedad neurológica no oncogénica.

Entre los oncovirus humanos se encuentran el VLTH-1, VLTH-2 y VLTH-5, si bien el VLTH-1 es el único que se ha asociado de manera definitiva a una enfermedad (concretamente, ATLL). El VLTH-2 se aisló de formas atípicas de leucemia de células vellosas, mientras que el VLTH-5 se aisló de un linfoma cutáneo maligno. El VLTH-1 y el VLTH-2 presentan hasta un 50% de homología.

PATOGENIA E INMUNIDAD

El VLTH-1 se asocia a células y se transmite a través de ellas en las transfusiones sanguíneas, las relaciones sexuales o la lactancia materna. El virus penetra en la circulación sanguínea e infecta a los linfocitos T CD4 cooperadores y los linfocitos T implicados en la respuesta DTH. Estos linfocitos T tienen tendencia a residir en la piel, contribuyendo de esta forma a los síntomas de ATLL. Las neuronas también expresan un receptor de VLTH-1.

El VLTH puede replicarse, siendo capaz de transcribir, traducir y procesar los genes *gag, pol* y *env* como se ha descrito en párrafos anteriores. Además de su acción sobre los genes víricos, la proteína tax transactiva los genes celulares del factor de crecimiento de los linfocitos T, la IL-2 y su receptor (IL-2R), el cual activa el crecimiento de la célula infectada. El virus puede permanecer latente o replicarse lentamente durante muchos años, aunque también puede inducir un crecimiento policlónico excesivo de determinados clones de linfocitos T. Hay un período de latencia prolongado (aproximadamente 30 años) antes de que aparezca la leucemia.

A pesar de que el virus puede inducir uu crecimiento policlónico excesivo de los linfocitos T, la leucemia inducida por el

VLTH-1 en los linfocitos T acostumbra a ser monoclonal. En las células de crecimiento estimulado por el VLTH se pueden acumular las anomalías cromosómicas y reordenamientos del gen beta del receptor antigénico de los linfocitos T, lo que podría ser la causa de la transición a la leucemia.

Se producen anticuerpos frente a la gp46 y otras proteínas del VLTH-1. La infección por VLTH-1 también provoca inmunodepresión.

EPIDEMIOLOGÍA

El VLTH-1 se transmite a través de las mismas vías que el VIH. Es endémico en el sur de Japón, el Caribe, África central y entre los afroamericanos del sudeste de EE.UU. En las regiones endémicas de Japón, los niños reciben el VLTH-1 a través de la leche materna, mientras que los adultos se infectan por vía sexual. El número de personas seropositivas en algunas regiones de Japón puede alcanzar hasta el 35% (Okinawa), con una mortalidad resultante de la leucemia que duplica la de otras regiones. El consumo de drogas por vía intravenosa y las transfusiones de sangre se están convirtiendo en los métodos más frecuentes de transmisión del virus en EE.UU. En EE.UU., los grupos de alto riesgo de infección de VLTH-1 y la seroprevalencia del VLTH-1 se aproxima a la del VIH.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La infección por VLTH acostumbra a ser asintomática pero puede progresar hasta ATLL, aproximadamente en 1 de cada 20 individuos en un período de 30 a 50 años. La ATLL provocada por el VLTH-1 es una neoplasia de los linfocitos cooperadores T CD4 que puede ser aguda o crónica. Las células malignas se han denominado «células en flor» porque son pleomorfas y contienen núcleos lobulados. Además de un elevado recuento leucocitario en sangre, esta forma de ATLL se caracteriza por lesiones cutáneas similares a las que se observan en otra leucemia, el síndrome de Sézary. La ATLL acostumbra a ser mortal antes de transcurrido 1 año desde el diagnóstico, independientemente del tratamiento.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La infección por VLTH-1 se detecta utilizando ELISA para encontrar antígenos específicos del virus en sangre, utilizando la PCR-TI del ARN vírico o utilizando un ELISA serológico para detectar anticuerpos específicos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

En algunos pacientes con ATLL ha sido eficaz una combinación de AZT e interferón alfa. Sin embargo, no hay ningún tratamiento concreto aprobado para el tratamiento de la infección por VLTH-1.

Las medidas utilizadas para limitar la diseminación del VLTH-1 son las mismas que se utilizan para limitar la transmisión del VIH. Las formas de prevenir la transmisión del virus son las precauciones sexuales, el análisis de las donaciones de sangre, la mayor atención a los riesgos potenciales y a las enfermedades. El cribado de rutina del VLTH-1, VIH, virus de la hepatitis B y virus de hepatitis C se lleva a cabo para proteger los suministros de sangre. Sin embargo, la transmisión de la infección materna a los niños es muy difícil de controlar.

Retrovirus endógenos

Existen diversos retrovirus que se han integrado y han pasado a formar parte de los cromosomas de personas y animales. De hecho, las secuencias de retrovirus pueden llegar a constituir hasta el 1% del genoma humano. En el ser humano se han detectado secuencias completas y parciales de provirus con secuencias genéticas similares a las del VLTH, virus del tumor mamario del ratón y otros retrovirus. Estos virus endógenos suelen carecer de la capacidad de replicación debido a que se han eliminado algunas de sus secuencias, a la inserción de codones de terminación o a transcripciones deficientes. Uno de estos retrovirus se puede detectar en el tejido placentario y se activa durante el embarazo. Este virus puede facilitar las funciones de la placenta.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 28 años tenía varias molestias. Había padecido un caso grave de candidiasis bucal con febrícula, episodios de diarrea grave, en el último año perdió 8 kg de peso sin hacer dieta y, lo que es más grave, se quejaba de dificultades para respirar. En la radiografía pulmonar se observaron unos pulmones con un infiltrado bilateral, característico de la neumonía por P. carinü. *Una muestra de heces reveló la presencia de* Giardía. *Era un adicto a la heroína y admitió que compartía agujas.*

1. ¿Qué análisis de laboratorio se deberían hacer para apoyar y confirmar un diagnóstico de infección por VIH y SIDA?
2. ¿Cómo adquirió la infección por VIH este paciente? ¿Cuáles son los otros comportamientos de riesgo de infección por VIH?
3. ¿Cuál era la base inmunológica del aumento de sensibilidad de este paciente a las infecciones oportunistas?
4. ¿Qué precauciones se deberían haber tenido al manipular las muestras de este paciente?
5. Se están elaborando diversos tipos de vacunas frente al VIH. ¿Cuáles son los posibles componentes de una vacuna frente al VIH? ¿Quiénes serían los receptores adecuados de una vacuna frente al VIH?

Bibliografía

AIDS: Tenyearslater, *FASEBJ* 5:2338-2455, 1991.

Anderson RM: Understanding the AIDS pandemic, *SciAm 266-* 58-66,1992.

Antiretroviral therapy for HIV Infection in 1996: Consensus statement, *JAMA* 276:146-154, 1996.

Arts EJ, Wainberg MA: Human immunodeflciency virus type 1 reverse transcriptase and early events in reverse transcription, *Adv Virus Res* 46:99-166, 1996.

Caldwell JC, Caldwell P: The African AIDS epidemic, *Scí Am* 274:62-68,1996.

Carpenter CC et al: Antiretroviral therapy in adults: Updated recommendations of the International AIDS Society—USA Panel, *JAMA* 283:381-390, 2000.

Centers for Disease Control and Prevention: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis, *MMWR* 50 (RRll):l-42, 2001.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectíous diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Fauci AS: The human immunodeflciency virus: Infectivity and mechanisms of pathogenesis, *Science* 239:617-622, 1988.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Hehlmann R: Human retroviruses. InBelshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Hehlmann R, Erfle V: Introduction to retroviruses: Human retroviruses. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Krausslich HG: Morphogenesis and maturation of retroviruses, *Curr Top Microbiol Immunol* 214:1-344,1996.

Lower R: The patho genic potential of endogenous retroviruses: Facts andfantasies, *TrendsMicrobiol* 7:350-356,1999.

Ng VL, McGrath MS: Human T-cell leukemia virus involvement in adult T-cell leukemia, *Cáncer Bull* 40:2 76-280,1988.

Oldstone MBA, Vitkovic L: HIV and dementia, *Curr Top Microbiol Immunol* 202:1-279, 1995.

Pantaleo G, Fauci AS: Immunopathology of HIV infection, *Annu RevMicrobiol* 50:825-854, 1996.

Strauss JM, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

The new face of AIDS, Science 272:1879-1890,1996.

The science of AIDS 1989: Readings from Scientiflc American, New York, 1989, Scientiflc American Books.

Williams AO: *AIDS: An African perspective,* Boca Ratón, Fia, 1992, CRC.

World Health Organization UNAIDS: HIV/AIDS information and data: Available online at http://www.unaids.org/

Páginas web sobre VIH/SIDA

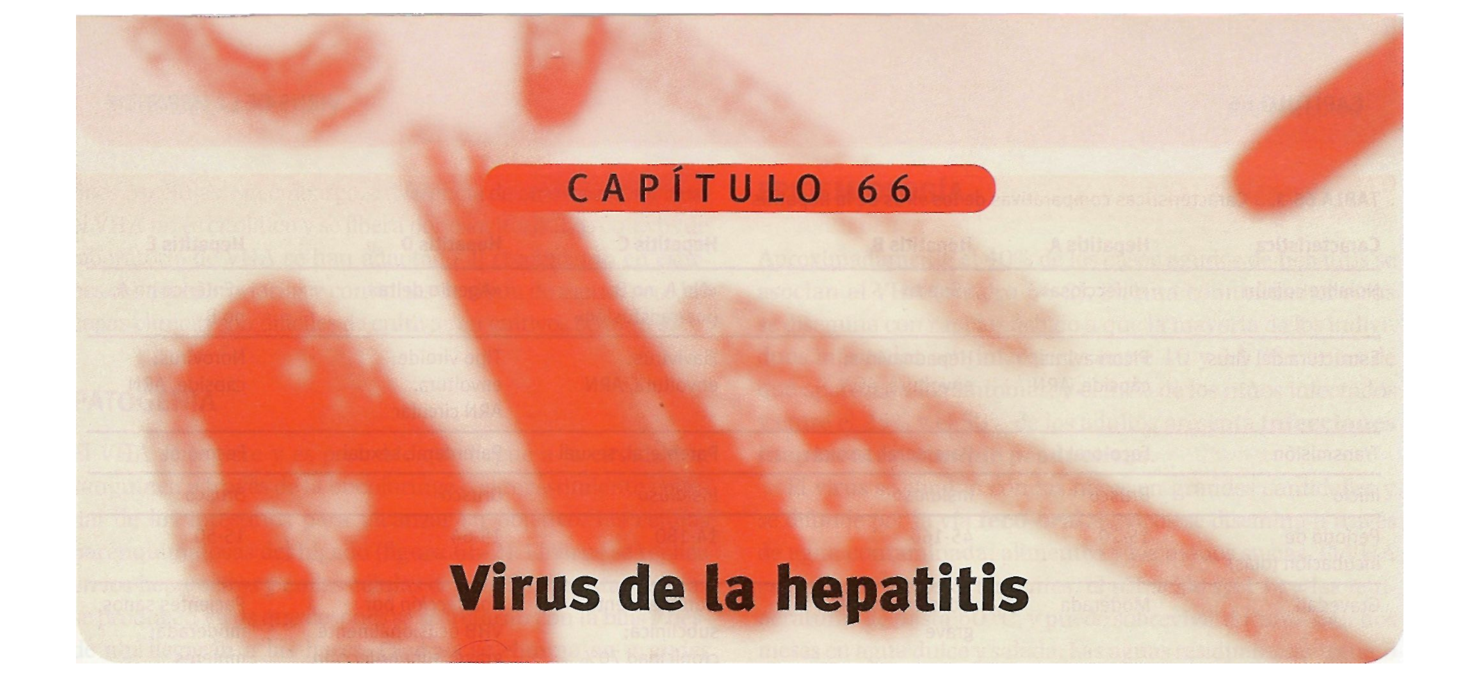
AIDS Education Global Information System: general information available at www.aegis.com

HIV InSite: http://hivinsite.ucsf.edu

National Institute of Allergy and Infectious Diseases: http://www.niaid.nih.gov/spotlight/daids

NIALD fact sheet: http://www.niaid.nih.gov/publications/aids.htm

Treatment options: Available at www.hivatis.org



El alfabeto de los virus de la hepatitis engloba, al menos, seis virus, de A a E y G (tabla 66-1). A pesar de que en todos los casos el órgano diana es el hígado y los síntomas básicos de la hepatitis son semejantes, presentan grandes diferencias en su estructura, mecanismo de replicación y mecanismo de transmisión, así como en la evolución temporal y las secuelas de la enfermedad que provocan. Los **virus de la hepatitis A (VHA)** y de la **hepatitis B (VHB)** son los representantes clásicos de este grupo, mientras que los virus de la **hepatitis C, G, E y** el **virus de la hepatitis D (VHD),** el agente delta, se denominan **virus de la hepatitis no A no B (HNANB).** También existen otros virus no A no B.

Los virus de la hepatitis infectan y lesionan el hígado provocando los clásicos **síntomas de ictericia y secreción de enzimas hepáticas.** El virus específico implicado en cada trastorno se puede distinguir por la evolución, la naturaleza y la serología del cuadro. Estos virus se diseminan con rapidez debido a que los individuos infectados son infecciosos con anterioridad a la aparición de la sintomatología o incluso sin llegar a presentarla en absoluto.

La **hepatitis** A, que a veces se conoce como hepatitis infecciosa: 1) está provocada por un picornavirus, un virus de ácido ribonucleico (ARN); 2) se transmite por vía feco-oral; 3) tiene un período de incubación de aproximadamente 1 mes, tras el cual aparecen bruscamente síntomas de ictericia; 4) no provoca una afección crónica del hígado, y 5) rara vez da lugar a un cuadro mortal.

La **hepatitis B,** antiguamente conocida como hepatitis del suero: 1) es causada por un hepadnavirus con el genoma de ADN; 2) se transmite por vía parenteral a través de sangre o agujas, por contacto sexual y por vía perinatal; 3) tiene un período medio de incubación de aproximadamente 3 meses tras el cual aparecen síntomas de ictericia progresiva; 4) va seguido de hepatitis crónica en el 5% al 10% de los pacientes, y 5) se ha relacionado causalmente con el carcinoma hepatocelular primario (CPH). Más de un tercio de la población mundial se ha infectado por el VHB, lo que origina entre 1 y 2 millones de muertes al año. Sin embargo, la incidencia de la infección por el VHB se está reduciendo, especialmente en los lactantes, gracias al desarrollo y uso de la vacuna de subunidades frente a este virus.

El **virus de la hepatitis C (VHC)** también está muy extendido, existiendo más de 170 millones de portadores de la enfermedad. El VHC se transmite por las mismas vías que el VHB, pero acostumbra provocar una infección crónica. El VHC es un flavivirus con un genoma de ARN. El **virus de la hepatitis G** también es un flavivirus y da lugar a infecciones crónicas. El **virus de la hepatitis E (VHE)** es un virus entérico perteneciente a la familia de los Noravirus que origina una enfermedad semejante a la asociada al VHA.

La **hepatitis D,** o hepatitis delta, es peculiar debido a que precisa de un VHB que se replique activamente como «virus auxiliar», por lo que solamente afecta a pacientes con infección activa por el VHB. El VHB proporciona la envoltura para el ARN del VHD y sus antígenos. El agente delta agrava la sintomatología provocada por el VHB.

Virus de la hepatitis A

El VHA provoca una hepatitis infecciosa que se transmite por vía feco-oral. Las infecciones por el VHA acostumbran a ser el resultado del consumo de agua contaminada, marisco u otro tipo de alimentos. El VHA es un **picornavirus** que anteriormente se denominaba enterovirus 72, pero que se ha reclasificado en un nuevo género, *Hepamavirus*, basándose en su exclusivo genoma.

ESTRUCTURA

El VHA tiene una **cápside desnuda icosaédrica** de 2 7 nm que rodea un genoma de **ARN monocatenario de sentido positivo** constituido aproximadamente por 7470 nucleótidos

TABLA 66-1. Características comparativas de los virus de la hepatitis

Característica	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Nombre común	«Infecciosa»	«Suero»	«No A, no B, postransfusión»	«Agente delta»	«Entérico no A, no B»
Estructura del virus	Picornavirus; cápside, ARN	Hepadnavirus; envoltura, ADN	Flavivirus; envoltura, ARN	Tipoviroide; envoltura, ARN circular	Norovirus; cápside, ARN
Transmisión	Feco-oral	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual	Feco-oral
Inicio	Brusco	Insidioso	Insidioso	Brusco	Brusco
Período de incubación (días)	15-20	45-160	14-180	15-64	15-50
Gravedad	Moderada	Ocasionalmente grave	Habitualmente subclínica; cronicidad 70%	*Coinfección* por VHB ocasionalmente grave; *superinfección* por VHB a menudo grave	Pacientes sanos, moderada; mujeres embarazadas, grave
Mortalidad	<0,5%	l%-2%	Aprox. 4%	Elevada a muy elevada	Pacientes sanos, l%-2%; mujeres embarazadas, 20%
Cronicidad/estado de portador	No	Sí	Sí	Sí	No
Otras enfermedades asociadas	Ninguna	Carcinoma hepatocelular primario, cirrosis	Carcinoma hepatocelular primario, cirrosis	Cirrosis, hepatitis fulminante	Ninguna
Diagnóstico de laboratorio	Síntomas e IgM anti-VHA	Síntomas y títulos en suero de HBsAg, HBeAgelgManti-HBc	Síntomas y ELISA anti-VHC	ELISA anti VHD	—

ELISA, enzimoinmunoanálisis; IgM, inmunoglobulina M; VHA, virus de la hepatitis A; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D.

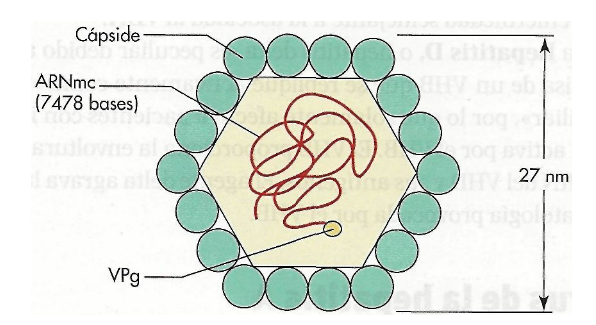


FIGURA 66-1. Estructura del picornavirus de la hepatitis A. La cápside icosaédrica está formada por cuatro polipéptidos víricos (VP1 a VP4). En el interior de la cápside hay un ARN monocatenario de sentido positivo (ARNmc) que contiene una proteína geno mica vírica (VPg) unida a su extremo 5'.

CUADRO 66-1. Características del virus de la hepatitis A

Estable a:
- Acidez a pH 1
- Disolventes (éter, cloroformo)
- Detergentes
- Agua salada, aguas freáticas (meses)
- Desecación (estable)
- Temperatura
  - 4 °C: semanas
  - 56 °C durante 30 minutos: estable
  - 61 °C durante 20 minutos: inactivación parcial

Inactivado con:
- Cloración adecuada
- Formol (0,35%, 37 °C, 72 horas)
- Ácido paraacético (2%, 4 horas)
- fS-propiolactona (0,25%, 1 hora)
- Radiación ultravioleta (2 uW/cm^2/m¡n)

(figura 66-1). El genoma del VHA tiene una proteína VPg unida al extremo 5' y un poliadenósido unido al extremo 3'. La cápside es aún más estable al ácido y otros tratamientos que la de otros picornavirus (cuadro 66-1). Solamente existe un serotipo de VHA.

REPLICACIÓN

El VHA se replica de manera semejante a otros picornavirus (véase capítulo 57). Interacciona de manera específica con un receptor expresado en los hepatocitos y en algunos otros

tipos de células. Sin embargo, a diferencia de otros picornavirus, el VHA no es citolítico y se libera por exocitosis. Los cultivos de laboratorio de VHA se han adaptado al crecimiento en estirpes celulares primarias y continuas de riñon de mono, pero las cepas clínicas son difíciles de cultivar en cultivos celulares.

PATOGENIA

El VHA se ingiere y es probable que llegue a la circulación sanguínea a través de la bucofaringe o el revestimiento epitelial de los intestinos para alcanzar su objetivo, las células parenquimatosas del hígado (figura 66-2). El virus se replica en los hepatocitos y en las células de Kupffér. En estas células se producen virus que después se secretarán con la bilis y desde ahí llegarán a las heces. El virus se elimina en grandes cantidades con las heces, aproximadamente 10 días antes de que aparezcan síntomas de ictericia o se puedan detectar anticuerpos.

El VHA se replica lentamente en el hígado sin producir efectos citopáticos manifiestos. A pesar de que el interferón limita la replicación vírica, se necesitan los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T citotóxicos para destruir las células infectadas. Los anticuerpos, el complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos también facilitan la eliminación del virus y la inducción de la inmunopatología. La ictericia, resultado de las lesiones hepáticas, aparece cuando se pueden detectar las respuestas inmunitarias celulares y humorales frente al virus. La protección conferida por los anticuerpos frente a una nueva infección dura toda la vida.

La patología hepática provocada por la infección por el VHA no se puede distinguir histológicamente de la causada por el VHB. Es muy probable que esté relacionada con la inmunopatología y no se trate de una citopatología inducida por el virus. Sin embargo, a diferencia del VHB, el VHA es incapaz de iniciar una infección crónica y no está relacionado con el cáncer de hígado.

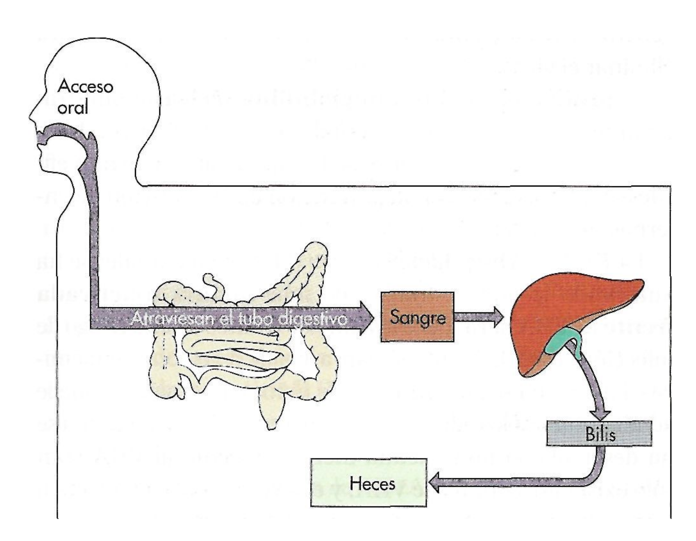


FIGURA 66-2. Diseminación del virus de la hepatitis A por el organismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 40% de los casos agudos de hepatitis se asocian al VHA (cuadro 66-2). En una comunidad el virus se disemina con rapidez debido a que la mayoría de los individuos infectados son infecciosos entre 10 y 14 días antes de que aparezcan los síntomas, y el 90% de los niños infectados y entre el 25% y el 50% de los adultos presenta **infecciones inaparentes, aunque productivas.**

El virus se elimina con las heces en grandes cantidades y se difunde por la vía **feco-oral.** El virus se disemina a través de agua contaminada, alimentos y las manos sucias. El VHA es resistente a los detergentes, el pH ácido (pH 1) y las temperaturas de hasta 60 °C, y puede sobrevivir durante muchos meses en agua dulce y salada. Las aguas residuales sin tratar o tratadas incorrectamente pueden contaminar el agua corriente y el marisco. Los mariscos, especialmente las almejas, las ostras y los mejillones, son una importante fuente del virus como consecuencia de su eficaz actividad filtradora, por lo que pueden concentrar las partículas víricas incluso a partir de soluciones diluidas. Este fenómeno quedó muy claro en la epidemia de VHA que se produjo en Shangai (China) en 1988, cuando 300.000 individuos se infectaron con el virus tras consumir almejas procedentes de un río contaminado.

CUADRO 66-2. Epidemiología de los virus de las hepatitis A y E

Factores de la enfermedad/víricos:
Las cápsides de los virus son muy resistentes a la inactivación
El período de contagio se extiende desde antes hasta después de los síntomas
Los virus pueden originar una diseminación asintomática

Transmisión:
Los virus se pueden transmitir por al vía feco-oral
La ingestión de alimentos y agua contaminados puede provocar una infección
El VHA en el marisco procede de agua residual contaminada
Los virus se pueden transmitir por manipuladores de alimentos, empleados de guarderías y niños

¿Quién corre riesgos?:
Individuos de zonas superpobladas, con higiene deficiente
Niños: enfermedad moderada, posiblemente asintomática; las guarderías son la principal fuente de diseminación del VHA
Adultos: aparición súbita de la hepatitis
Mujeres embarazadas: son la mortalidad elevada por VHE

Geografía/estación:
Distribución universal
No hay incidencia estacional

Métodos de control:
Buena higiene
VHA: protección humoral pasiva de anticuerpos para los contactos

Vacuna inactivada:
Vacuna atenuada en China

VHA, virus de la hepatitis A; VHE, virus de la hepatitis E.

Los brotes de VHA suelen originarse a partir de un origen común (p. ej., agua corriente, restaurante, escuela infantil). La diseminación asintomática y el prolongado período de incubación (15 a 40 días) dificultan la identificación de dicho origen. Las escuelas infantiles son una importante fuente de diseminación del virus entre los niños que asisten a ellas y sus padres. Otro problema radica en el hecho de que los niños y el personal de las escuelas infantiles pueden estar en ellas de forma transitoria, por lo que el número de contactos con riesgo de contraer una infección por el VHA en una escuela infantil puede ser muy grande.

Una incidencia relativamente elevada de infecciones por el VHA está directamente relacionada con condiciones de higiene deficientes y de hacinamiento. La mayoría de los individuos infectados por el VHA en los países en vías de desarrollo son niños que tienen un cuadro moderado para después adquirir una protección inmunitaria durante toda la vida frente a nuevas infecciones. En las poblaciones de los países más desarrollados, las infecciones aparecen a una edad más avanzada. La tasa de seropositivos en los adultos oscila desde una proporción mínima del 13% de la población adulta de Suecia hasta un valor máximo del 88% en Taiwán y el 9 7% en Yugoslavia, siendo la tasa de EE.UU. del 41% al 44%.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los síntomas provocados por el VHA son muy similares a los provocados por el VHB y se deben a las lesiones hepáticas producidas por la respuesta inmunitaria. Tal como se ha comentado previamente, la enfermedad es más moderada en los niños que en los adultos y suele ser asintomática. Los **síntomas aparecen bruscamente** entre 15 y 50 días después de la exposición, y se intensifican durante 4 a 6 días antes del comienzo de la fase ictérica (ictericia) (figura 66-3). Los síntomas iniciales consisten en fiebre, astenia, náuseas, pérdida de apetito y dolor abdominal. La ictericia se observa en el 70% al 80% de los adultos, pero tan sólo en el 10% de los niños (<6 años de edad). Durante el período de ictericia la intensidad de los síntomas va disminuyendo. La diseminación del virus a través de las heces precede en unos 14 días a la aparición de los síntomas, y se detiene al cesar estos. En el 99% de los casos se consigue una curación completa.

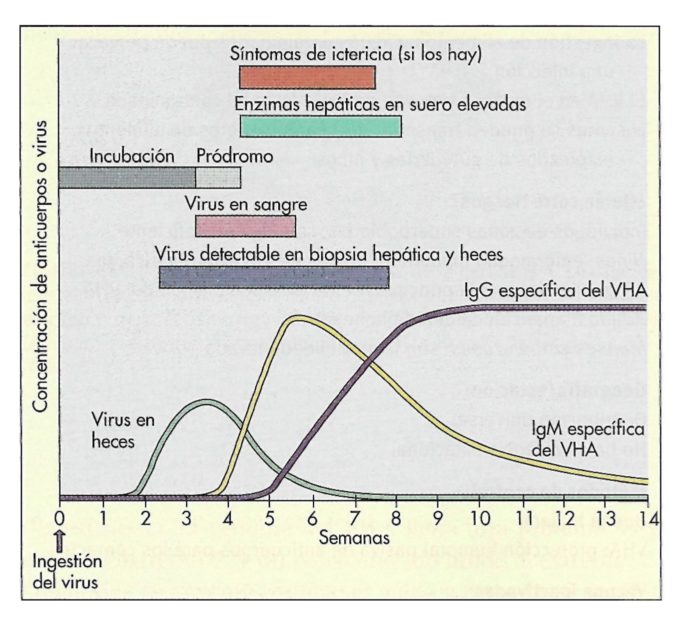


FIGURA 66-3. Evolución cronológica de la infección por el virus de la hepatitis A (VHA).

La hepatitis fulminante de la infección por el VHA afecta de 1 a 3 individuos de cada 1.000, y su tasa de mortalidad es del 80%. A diferencia del VHB, rara vez se producen síntomas relacionados con la formación de complejos inmunitarios (p. ej., artritis, exantema) en personas infectadas por el VHA.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la infección por el VHA generalmente se basa en la evolución cronológica de la sintomatología clínica, la identificación de una fuente infectada conocida y, lo que es más fiable, los resultados obtenidos con análisis serológicos específicos. La mejor forma de identificar una infección aguda por el VHA consiste en la detección de la inmunoglobulina M (IgM) anti-VHA mediante un inmuno análisis de absorción ligado a enzimas (ELISA) o radioinmunoanálisis. El aislamiento del virus no se intenta debido a que no existen sistemas eficaces de cultivos tisulares para ello.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La diseminación del VHA se reduce al interrumpir la transmisión feco-oral del virus. Esto se consigue evitando el consumo de comida o agua potencialmente contaminadas y, especialmente, de marisco crudo. El lavado correcto de las manos, sobre todo en escuelas infantiles, hospitales mentales y otras instalaciones sanitarias reviste una importancia clave. En general, el tratamiento con cloro del agua potable basta para eliminar el virus.

La **profilaxis con inmunoglobulina sérica** administrada antes o al principio del período de incubación (es decir, menos de 2 semanas después de la exposición) tiene una eficacia del 80% al 90% en la prevención de la aparición de enfermedad clínica.

La *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense ha autorizado la administración de una **vacuna inactivada frente al VHA** para todos los niños y adultos de alto riesgo de infección, especialmente si van a viajar a regiones endémicas. La vacuna se administra a los niños a los 2 años y puede administrarse a los adultos con la vacuna de VHB. En China se ha desarrollado una vacuna atenuada frente al VHA. Tan sólo existe un serotipo de VHA, y el virus solamente infecta a los seres humanos, factores que ayudan a garantizar el éxito de un programa de vacunación.

CUADRO 66-3. Características propias de Hepadnavirus

El virus tiene un virión **envuelto** que contiene un **genoma de ADN circular, parcialmente bicatenario**
Se replica mediante un **ARN intermedio** circular
El virus codifica y lleva una **transcriptasa inversa**
El virus codifica varias proteínas (HBsAg [L, M, S], HBe/HBc) que comparten secuencias genéticas, pero con distintos codones de inicio
El VHB tiene un tropismo tisular estricto por el hígado
Las células infectadas por VHB producen y segregan grandes cantidades de partículas de HBsAg que carecen de ADN
El genoma del VHB se puede integrar en el cromosoma de la célula anfitriona

HbsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B.

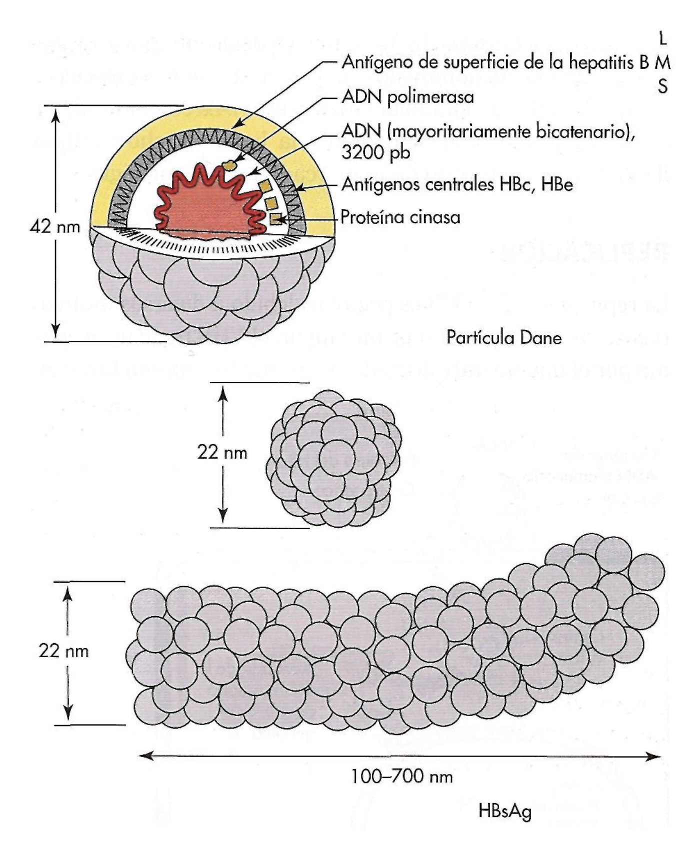


FIGURA 66-4. Virus de la hepatitis B (partícula Dañe) y partículas del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). ta HBsAg esférica consiste esencialmente en la forma S de la H BsAg con algo de M. La fibra H BsAg tiene formas S, M y f. L, gp42; M, gp36; pb, par de bases, S, gp27.

Virus de la hepatitis B

El VHB es el principal representante los **hepadnavirus.** En esta familia se incluyen otros miembros (cuadro 66-3), como los virus de la hepatitis de la marmota, de la ardilla y del pato. Estos virus tienen tropismos tisulares y un abanico de anfitriones limitados. El VHB infecta el hígado y, en menor medida, los riñones y el páncreas del ser humano y el chimpancé. Los adelantos de la biología molecular han hecho posible estudiar el VHB a pesar de su limitado abanico de anfitriones, y de la carencia de un sistema de cultivos celulares adecuado para su crecimiento *in vitro.*

ESTRUCTURA

El VHB es un virus de ADN pequeño con envoltura que presenta varias propiedades poco comunes (figura 66-4). En concreto, su **genoma es una pequeña cadena circular de ADN parcialmente bicatenario** formado por tan sólo 3200 bases. A pesar de ser un virus de ADN, el VHB codifica una **transcriptasa inversa** y se replica mediante un **intermediario de ARN.**

El virión, también denominado **partícula Dañe,** tiene un diámetro de 42 nm. Su estabilidad es excepcionalmente elevada para un virus con envoltura. Los viriones resisten al tratamiento con éter, pH bajo, congelación y calor moderado. Estas características facilitan la transmisión de una persona a otra y dificultan la desinfección adecuada.

El **virión del VHB contiene una proteina-cinasa y una polimerasa** con actividad de transcriptasa inversa y ribonucleasa H, una proteína P adherida al genoma que está rodeada del antígeno del **centro vírico de la hepatitis B (HBcAg)** y una envoltura que contiene la glucoproteína del **antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Un antígeno e de la hepatitis B (HBeAg)** es un componente secundario del virión. Las proteínas HBeAg y HBcAg comparten la mayor parte de su secuencia proteica. Sin embargo, la célula procesa de forma distinta la HBeAg, la molécula se libera directamente al suero, no se autoensambla (como un antígeno de la cápside) y expresa distintos determinantes antigénicos.

En el suero de las personas infectadas se liberan **partículas que contienen HbsAg,** las cuales superan el número de los viriones. Estas partículas pueden ser esféricas (aunque menores que la partícula Dañe) o bien filamentosas (véase figura 66-4). Son inmunógenas y se emplearon en la primera vacuna comercial frente al VHB.

La HBsAg, inicialmente denominada antígeno Australia, incluye tres glucoproteínas (L, M y S) codificadas por el mismo gen y leídas en el mismo marco de lectura, pero traducidas a proteínas a partir de distintos codones AUG de inicio. La glucoproteína S (gp2 7; de 24 a 2 7 kDa) está incluida completamente en la glucoproteína M (gp3 6; de 3 3 a 3 6 kDa), que a su vez está contenida en la glucoproteína L (gp42; de 39 a 42 kDa). Todas ellas comparten las mismas secuencias de aminoácidos en su extremo C-terminal. En el virión se encuentran las tres formas de HBsAg. La glucoproteína S es el componente principal de las partículas de HBsAg. Se asocia espontáneamente para formar partículas esféricas de 22 nm que se desprenden de las células. Las partículas filamentosas de HBsAg encontradas en el suero contienen esencialmente glucoproteína S y pequeñas cantidades de glucoproteínas M y L, así como otras proteínas y lípidos. La glucoproteína L es un componente esencial para el ensamblaje de los viriones, y estimula la formación de filamentos y limita la secreción de estas estructuras a partir de la célula.

Las glucoproteínas de HBsAg contienen determinantes específicos de grupo (denominados *a)* y determinantes específicos de tipo del VHB (denominados *d o y, y w o r).* La combinación de estos antígenos (p. ej., ady, adw) da lugar a ocho subtipos de VHB que constituyen útiles marcadores epidemiológicos.

REPLICACIÓN

La replicación del VHB es peculiar debido a diversos motivos (véase cuadro 66-1). En primer lugar, el VHB tiene un tropismo por el hígado muy definido. Su pequeño genoma también

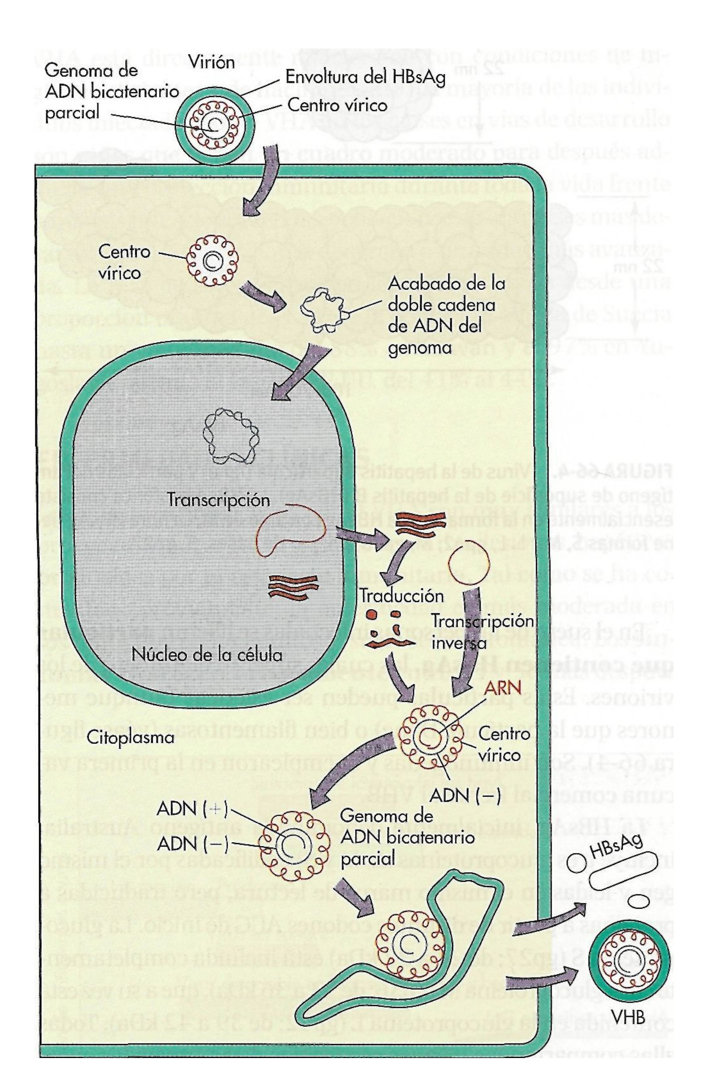


FIGURA 66-5. Replicación del virus de la hepatitis B. Después de entrar en el hepatocito y desenvolver el centro vírico de la nucleocápside, el genoma de ADN bicatenario parcial se completa con enzimas del centro vírico y se transfiere al núcleo de la célula. La transcripción del genoma da lugar a cuatro ARN mensajeros (ARNm), entre los que se encuentra una molécula de ARNm de longitud mayor que el genoma (3500 bases). A continuación, el ARNm pasa al citoplasma y se sintetiza una proteína. Las proteínas del centro vírico se ensamblan alrededor del ARNm de 3500 bases y se sintetiza ADN de sentido negativo mediante la actividad de una transcriptasa inversa del centro vírico. El ARN se degrada cuando se sintetiza el ADN de sentido positivo (+). El núcleo adquiere su envoltura antes de finalizar el ADN de sentido positivo y luego se desprende por exocitosis.

impone restricciones, como ilustran sus características de transcripción y traducción. Además, *el VHB se replica a través de un intermediario de ARN, y produce y secreta partículas que actúan como señuelos antigénicos (HBsAg)* (figura 66-5).

La adhesión del VHB a los hepatocitos está mediada por las glucoproteínas HBsAg. Se ha propuesto la participación de diversos receptores de las células hepáticas, como el receptor de transferrina, el receptor de asialoglucoproteína y la endonexina hepática humana. No se conoce el mecanismo de entrada, pero la HBsAg se une a la albúmina sérica humana polimerizada y a otras proteínas del suero, y esta interacción puede facilitar la unión y la captación del virus por las células hepáticas.

Cuando penetra en la célula anfitriona, la cadena parcial de ADN se completa para transformarse en un círculo completo de ADN bicatenario, y el genoma se transfiere al núcleo de la célula. La transcripción del genoma está controlada por elementos celulares de transcripción que se encuentran en los hepatocitos. El ADN se transcribe en tres clases principales (2100, 2400 y 3500 bases) y dos clases secundarias (900 bases) de ARN mensajeros (ARNm) superpuestos (figura 66-6). El ARNm de 3 500 bases tiene una longitud mayor que el genoma. Codifica los antígenos HBc y HBe, la polimerasa y un cebador proteico para la replicación del ADN, además de servir de molde para la replicación del genoma. Las HBc y HBe son proteínas similares que se producen a partir de distintos codones de inicio en fase de ARNm relacionados. Esto hace que haya diferencias en su procesamiento, estructura, con liberación del antígeno Hbe e incorporación del antígeno HBc al virión. Igualmente, el ARNm de 2100 bases codifica las glucoproteínas pequeñas y medianas a partir de distintos codones de inicio coordinados. El ARNm de 2400 bases que codifica la glucoproteína mayor se superpone al ARNm de 2100 bases. El ARNm de 900 bases codifica la proteína X que estimula la replicación vírica como transactivadora de la transcripción y como una proteína cinasa.

La replicación del genoma empieza con la producción de un ARNm de 3500 bases de longitud mayor que el genoma. Se halla en la nucleocápside del centro vírico que contiene la polimerasa de ADN dependiente de ARN. Esta polimerasa tiene actividad de **transcriptasa inversa** y ribonucleasa H, pero carece de la actividad integrasa observada en la **enzima** de los retrovirus. El ARNm de 3500 bases actúa como molde para la síntesis de una molécula de ADN de cadena negativa a partir de un cebador proteico que permanece unido al extremo 5' mediante un -enlace covalente. Después de esto, el ARNm es degradado por la actividad ribonucleasa H a medida que se sintetiza el ADN de cadena positiva a partir del molde de ADN de sentido negativo. Sin embargo, este proceso es interrumpido por la adquisición de envoltura de la nucleocápside en las membranas del retículo endoplásmico o del aparato de Golgi que contienen HBsAg, capturando de esta manera genomas que contienen círculos de ADN-ARN con diferentes longitudes de ARN. La degradación continuada de los **restos**

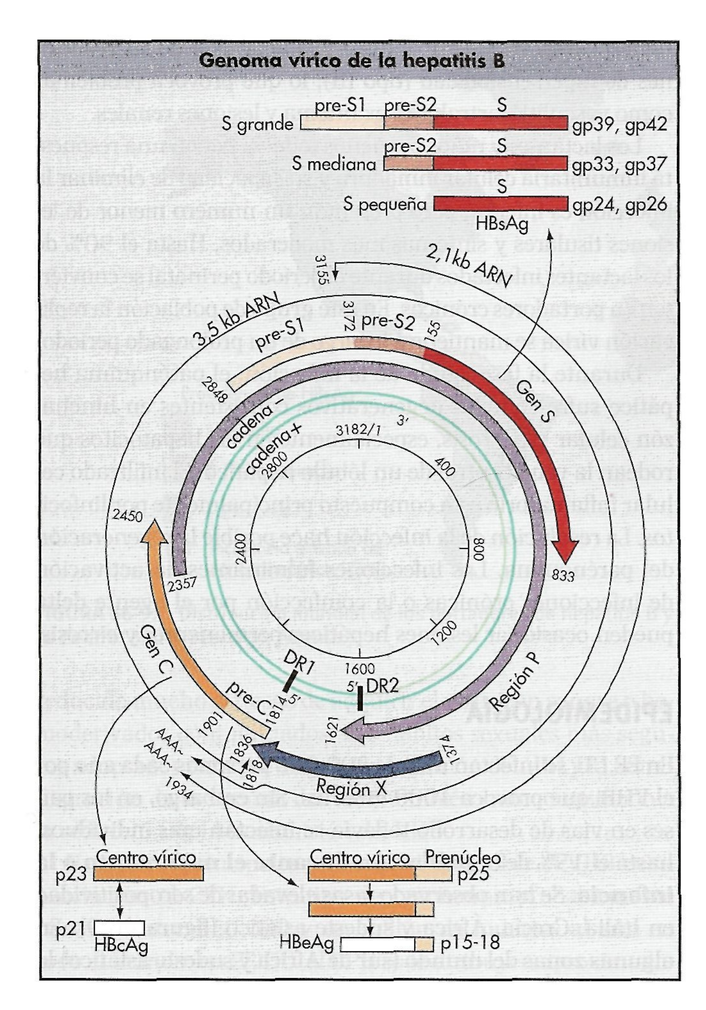


FIGURA 66-6. ADN, ARN, ARNm y proteínas del virus de la hepatitis B (VHB). Los círculos verdes internos representan el genoma de ADN y el número de nucleótidos se detalla en el centro. DR1 y DR2 son secuencias repetidas directas de ADN que desempeñan un destacado papel en la replicación y la integración del genoma. El transcrito de 3500 bases (círculo negro de trazo fino más externo) tiene una longitud mayor que el genoma y constituye el molde para la replicación del genoma. Los arcos destacados en un trazo más grueso representan ARNm para las proteínas víricas. Obsérvese que varias proteínas se traducen a partir de una misma molécula de ARNm, pero lo hacen a partir de distintos codones AUG y que los diferentes ARNm se solapan entre sí. AAA, poliA en el extremo 3' del ARNm; C, ARNm C (HBcAg); E, ARNm E (HBeAg); 1, glucoproteína grande; m, glucoproteína mediana; P, cebador proteico de la polimerasa para la replicación; s, glucoproteína pequeña; S, ARNm S (HBsAg); X, ARNm X. (Tomado de Armstrong D, Cohén J: *Infectious diseases,* St Louis, 1999, Mosby.)

de ARN en el virión genera genomas de ADN parcialmente bicatenarios. A continuación, el virión abandona el hepatocito por exocitosis sin destruir la célula, pero no por lisis celular.

Asimismo, cabe la posibilidad de que todo el genoma se integre en la cromatina de la célula anfitriona. A menudo, en el citoplasma de las células que contienen ADN integrado del VHB se puede detectar HbsAg, pero no otras proteínas. No se conoce el significado de la integración del genoma de ADN integrado en la replicación del virus, aunque se ha encontrado ADN vírico integrado en células de carcinomas hepatocelulares.

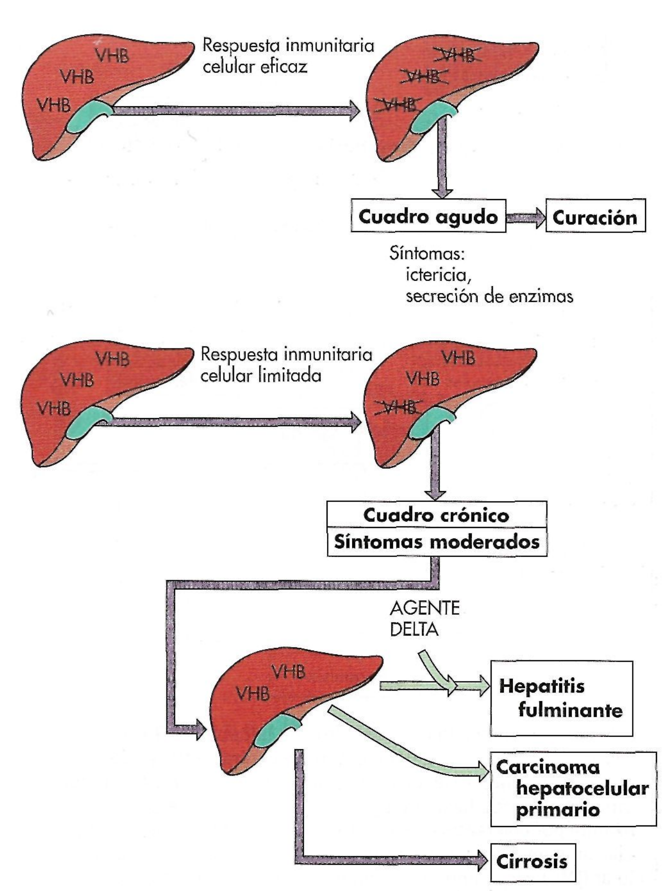


FIGURA 66-7. Principales determinantes de la infección aguda y crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). El VHB infecta el hígado pero no provoca la citopatología directamente. La lisis inmunitaria celular de las células infectadas produce los síntomas y elimina la infección. Una inmunidad insuficiente puede dar lugar a un cuadro crónico. El cuadro crónico por el VHB predispone a una persona a padecer cuadros más graves. Las flechas de color púrpura indican síntomas; las flechas verdes indican un posible cuadro resultante.

PATOGENIA E INMUNIDAD

El VHB puede provocar una enfermedad aguda o crónica, sintomática o asintomática. El hecho de que se produzca uno u otro de estos fenómenos parece depender de la respuesta inmunitaria de la persona frente a la infección (figura 66-7). *La detección de los componentes HBsAg y HBeAg del virión en la sangre indica la existencia de una infección activa.* Las partículas HBsAg continúan siendo secretadas en sangre incluso después de que haya finalizado la producción de viriones, y hasta la desaparición de la infección.

La principal fuente de virus infecciosos es la sangre, aunque el VHB se puede encontrar en semen, saliva, leche, secreciones vaginales y menstruales y líquido amniótico. La forma más eficaz de adquirir el VHB es por inoculación directa del virus en el torrente circulatorio (figura 66-8). Otras vías habituales pero menos eficaces de infección son el contacto sexual y el parto.

El virus empieza a replicarse en el hígado en el plazo de 3 días desde su adquisición, pero, tal como ya se ha dicho, puede que

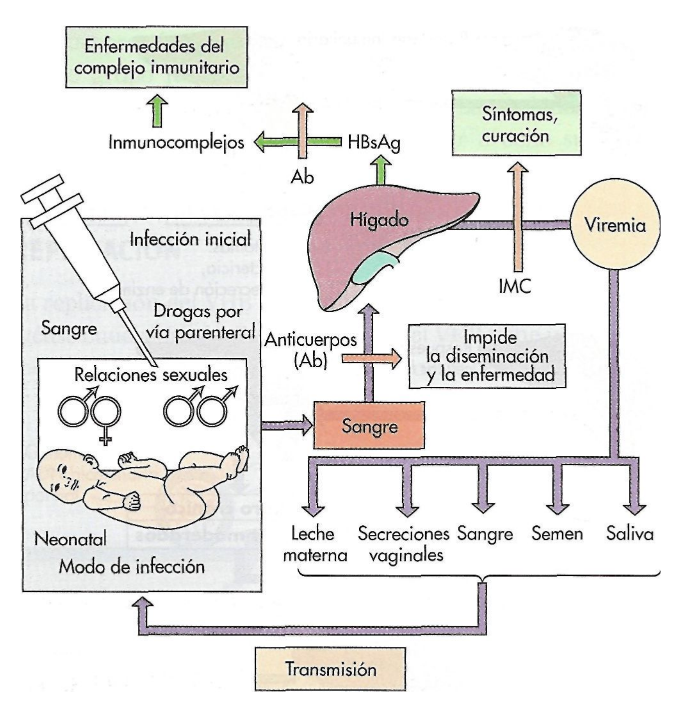


FIGURA 66-8. Diseminación del virus de la hepatitis B (VHB) en el organismo. La infección inicial por el VHB se contrae a través de una inyección, relaciones heterosexuales y homosexuales y parto. A continuación, el virus se extiende hasta el hígado, se replica, induce una viremia y se transmite por diversas secreciones corporales además de la sangre para iniciar un nuevo ciclo. Los síntomas están provocados por la inmunidad celular (IMC) y los inmunocompiejos formados entre los anticuerpos y el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). IV, vía intravenosa.

los síntomas no se observen hasta 45 días después o más, dependiendo de la dosis infectante, la vía de infección y la persona. El virus se replica en los hepatocitos y da lugar a efectos citopáticos mínimos. La infección evoluciona durante un período relativamente prolongado sin provocar lesiones hepáticas (p. ej., elevación de los valores de enzimas hepáticas) o síntomas. Durante este tiempo, las copias del genoma del VHB se integran en la cromatina del hepatocito y permanecen latentes. La construcción intracelular de formas filamentosas de HBsAg puede originar la citopatología de vidrio esmerilado del hepatocito característica de la infección por el VHB.

La inmunidad celular y la inflamación son las responsables de la aparición de los síntomas y la resolución eficaz de la infección por el VHB tras la destrucción de los hepatocitos infectados. Los epítopos del antígeno HBc son antígenos prominentes para los linfocitos T. Una respuesta insuficiente de los linfocitos T frente a esta infección generalmente provoca síntomas moderados, la incapacidad de eliminar la infección y la aparición de la hepatitis crónica (véase figura 66-7). Los anticuerpos (generados por la vacuna) pueden conferir protección frente a la infección inicial al evitar la entrada del virus en el hígado. En una fase ulterior de la infección, las abundantes moléculas de HBsAg en el suero se unen a los anticuerpos neutralizantes e inhiben su acción, lo que limita su capacidad para curar una infección. Los inmunocompiejos formados entre HBsAg y anticuerpos anti-HBs contribuyen a la aparición de las reacciones de hipersensibilidad (tipo III), lo que provoca problemas como vasculitis, artralgias, exantema y lesiones renales.

Los lactantes y niños pequeños todavía tienen una respuesta inmunitaria celular inmadura y su capacidad de eliminar la infección es inferior, pero presentan un número menor de lesiones tisulares y síntomas más moderados. Hasta el 90% de los lactantes infectados durante el período perinatal se convierten en portadores crónicos. En este grupo de población la replicación vírica se mantiene a lo largo de un prolongado período.

Durante la fase aguda de la infección, el parénquima hepático sufre cambios degenerativos consistentes en hinchazón celular y necrosis, especialmente en los hepatocitos que rodean la vena central de un lóbulo hepático. El infiltrado celular inflamatorio está compuesto principalmente por linfocitos. La resolución de la infección hace posible la regeneración del parénquima. Las infecciones fulminantes, la activación de infecciones crónicas o la coinfección por el agente delta pueden ocasionar lesiones hepáticas permanentes y cirrosis.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU. se infectan más de 300.000 personas cada año por el VHB, que provoca 4000 muertes. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo todavía se infectan más individuos, hasta el 15% de la **población durante el nacimiento o la infancia.** Se han observado tasas elevadas de seropositividad en Italia, Grecia, África y sudeste asiático (figura 66-9). En algunas zonas del mundo (sur de África y sudeste asiático) la tasa de seroconversión alcanza hasta el 50%. En estas regiones el CPH, una secuela a largo plazo de infección, también es endémico.

La mayoría de los portadores crónicos asintomáticos que llevan el virus en la sangre y en otras secreciones corporales facilitan la diseminación del virus. En EE.UU., entre el 0,1% y el 0,5% de la población global son portadores crónicos, aunque esto es muy poco comparado con muchas zonas del mundo. La condición de portador puede durar toda la vida.

El virus se transmite por las vías sexual, parenteral y perinatal. La transmisión tiene lugar a través de transfusión de sangre y hemoderivados contaminados, agujas compartidas, acupuntura, *piercing* o tatuajes, o por contactos personales muy íntimos que impliquen intercambio de semen, saliva y secreciones vaginales (p. ej., relaciones sexuales, parto) (véase figura 66-8). El personal médico corre el riesgo de sufrir accidentes como pinchazos de agujas o de instrumentos afilados. En el cuadro 66-4 se ofrece una lista de personas de alto riesgo. La promiscuidad sexual y el consumo de drogas son los principales factores de riesgo de la infección por el VHB. El VHB se puede transmitir a los recién nacidos por contacto a través de la sangre de la madre durante el parto, y con la leche materna. Los recién nacidos de madres positivas crónicas son los que corren el mayor riesgo de infección. El cribado serológico de las unidades donadas en los bancos de sangre ha

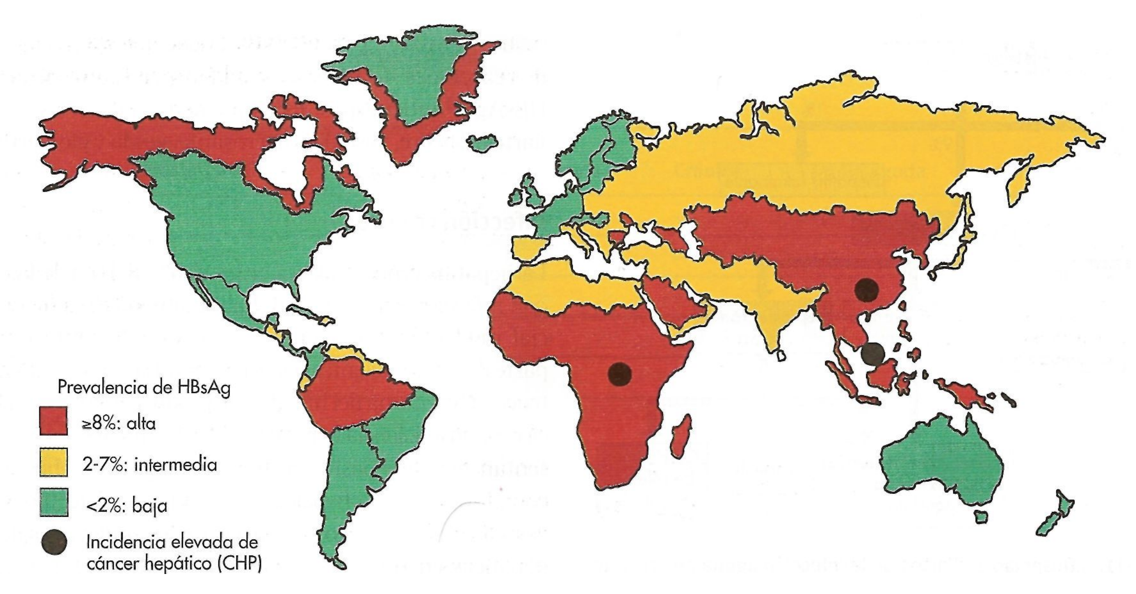


FIGURA 66-9. Distribución mundial de los portadores de hepatitis B y del carcinoma hepatocelular primario. (Por cortesía de los *Centers for Disease Control and Preventlon,* Atlanta.)

reducido mucho el riesgo de adquirir el virus con sangre o hemoderivados contaminados. Los hábitos sexuales más seguros adoptados para prevenir la transmisión del VIH y la administración de la vacuna del VHB también han contribuido a la reducción de la transmisión del VHB.

Una de las principales preocupaciones sobre el VHB es su asociación al CPH. Este tipo de carcinoma probablemente provoca entre 250.000 y un millón de muertes al año en todo el mundo; en EE.UU. al CPH se le atribuyen aproximadamente 5000 muertes al año.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Infección aguda

Tal como se ha observado, la presentación clínica del VHB en los niños es menos grave que en los adultos, y la infección puede ser incluso asintomática. Hasta en el 25% de los infectados por el VHB aparece una enfermedad clínicamente manifiesta (figuras 66-10 a 66-12).

CUADRO 66-4. Grupos de alto riesgo de infección por virus de la hepatitis B

- Individuos de regiones endémicas (p. ej., China, partes de África, Alaska, islas del Pacífico)
- Recién nacidos de madres con hepatitis B crónica
- Adictos a drogas por vía parenteral
- Individuos con múltiples parejas sexuales: homosexuales y heterosexuales
- Hemofílicos y otros pacientes que necesitan tratamientos con sangre y hemoderivados
- Personal sanitario que está en contacto con sangre
- Residentes y miembros del personal de instituciones para discapacitados mentales
- Pacientes de hemodiálisis y receptores de sangre y de órganos

La infección por el VHB se caracteriza por un **período de incubación largo y un inicio insidioso.** Durante el período prodrómico puede haber síntomas como fiebre, malestar y anorexia, seguidos de náuseas, vómitos, malestar intestinal y escalofríos. Poco después aparecen los síntomas clásicos de ictericia debida a la lesión hepática (p. ej., ictericia, orina oscura, heces claras). La recuperación se caracteriza por reducción de la fiebre y recuperación del apetito.

Aproximadamente en el 1% de los pacientes con ictericia se produce una hepatitis fulminante que puede ser mortal. Se caracteriza por síntomas más graves e indicios de lesión hepática grave, como ascitis y hemorragia.

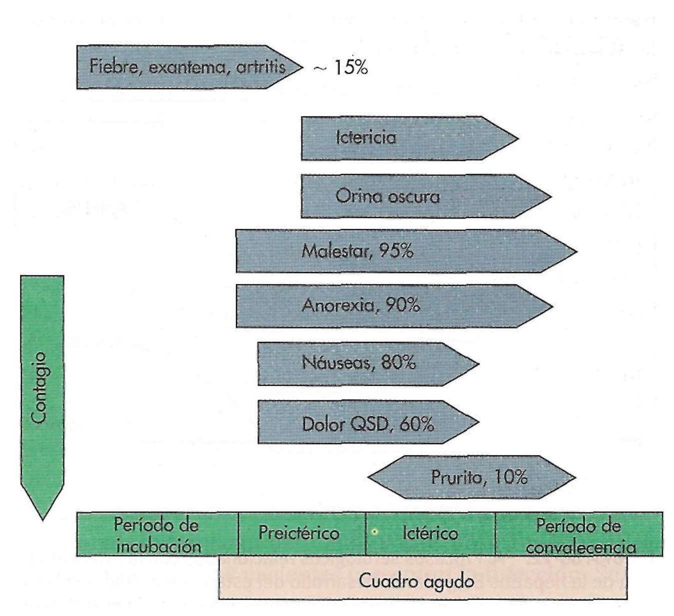


FIGURA 66-10. Síntomas de la hepatitis B vírica aguda típica relacionados con los cuatro períodos clínicos de esta enfermedad. QSD: cuadrante superior derecho. (Modificado de Hoofnagle JH: *Lab Med* 14:705-716,1983.)

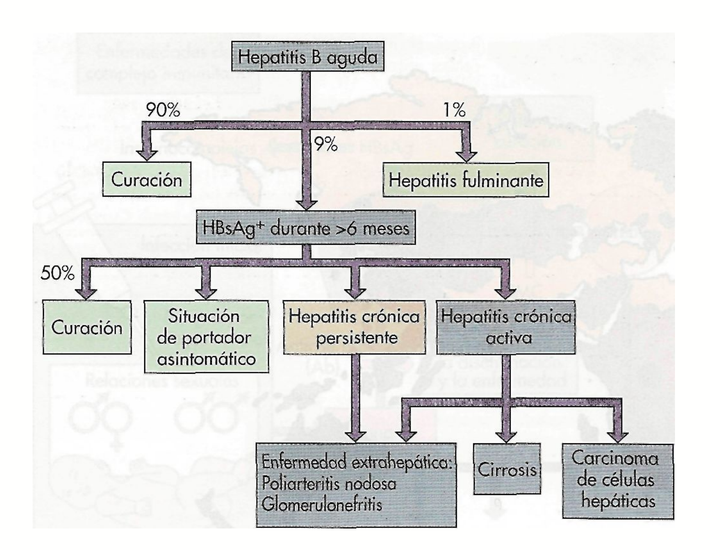
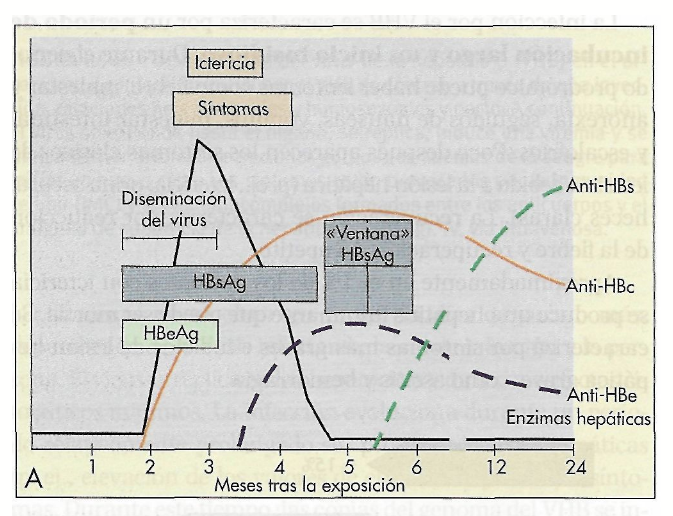


FIGURA 66-11. Desenlaces clínicos de la infección aguda por el virus de la hepatitis B. (Modificado de White DO, Fenner F: *Medical virology,* ed 3, New York, 1986, Academic Press.)



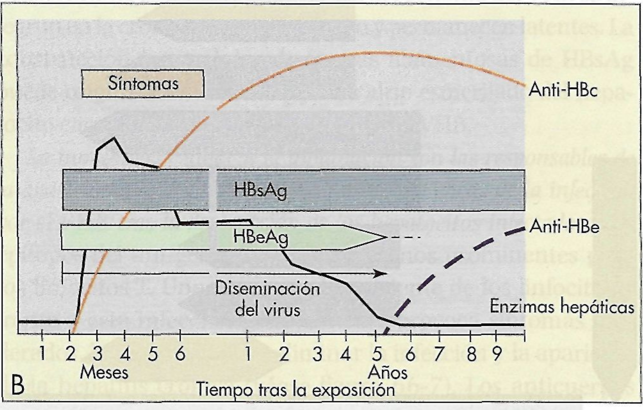


FIGURA 66-12. **A.** Procesos serológicas relacionados con la evolución típica de la hepatitis B aguda. B. Desarrollo del estado de portador crónico del virus de la hepatitis B. El diagnóstico serológico ordinario es difícil durante el período ventana de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), cuando HBs y anti-HBs son indetectables. anti-HBc, anticuerpo frente a HBeAg; antl-HBe, anticuerpo frente a HBeAg; anti-HBs, anticuerpo frente a HBsAg. (Modificado de HoofnagleJH./\m7üfiei//Wec/1981;32:1-11.)

La infección por el VHB puede favorecer la aparición de reacciones de hipersensibilidad por inmunocomplejos de HBsAg y anticuerpos. Estas pueden producir exantema, poliartritis, fiebre, vasculitis necrosante aguda y glomerulonefritis.

Infección crónica

La hepatitis crónica afecta entre el 5% el 10% de las personas con infecciones por el VHB, habitualmente tras un cuadro inicial moderado o inaparente. Aproximadamente una tercera parte de estos pacientes padece hepatitis crónica activa con destrucción continua del hígado que produce destrucción hepática, cirrosis, insuficiencia hepática o CPH. Los dos tercios restantes presentan hepatitis pasiva crónica y es más probable que sufran complicaciones. La hepatitis crónica puede detectarse de forma casual con el hallazgo de concentraciones elevadas de enzimas hepáticas en un análisis sanguíneo rutinario. Los individuos con infección crónica son la fuente principal de diseminación del virus y corren el riesgo de padecer un cuadro fulminante si contraen simultáneamente una infección por el VHD.

Carcinoma hepatocelular primario

La Organización Mundial de la Salud estima que el 80% de los casos de CPH se puede atribuir a infecciones crónicas por el VHB. El genoma del VHB está integrado en las células del CPH, las cualess expresan antígenos del VHB. El CPH acostumbra a ser mortal y es una de las tres causas más habituales de mortalidad por cáncer en el mundo. En Taiwán, por lo menos el 15% de la población es portadora del VHB, y cerca de la mitad muere debido a CPH o cirrosis. El CPH podría convertirse en el primer cáncer humano que se pueda prevenir con una vacuna.

El VHB puede inducir el CPH estimulando la reparación continua del hígado y el crecimiento celular como respuesta a las lesiones tisulares o bien integrándose en el cromosoma de la célula anfitriona para estimular de manera directa la proliferación celular. Esta integración podría favorecer el reordenamiento genético o adjuntar promotores víricos a los genes que controlan el crecimiento celular. Alternativamente, una proteína codificada por el gen X VHB podría transactivar (poner en marcha) la transcripción de las proteínas celulares y estimular el crecimiento celular. La presencia del genoma del VHB puede permitir una mutación subsiguiente que estimule la carcinogenia. El período de latencia entre la infección por el VHB y el CPH puede ser corto, de unos 9 años, o llegar a alcanzar hasta 35 años.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico inicial de hepatitis se puede hacer basándose en la sintomatología clínica y en la presencia de enzimas hepáticas en la sangre (véase figura 66-12). Sin embargo, la serología de la infección por el VHB describe la evolución y la naturaleza de la enfermedad (tabla 66-2). Las infecciones agudas y

TABLA 66-2. Interpretación de marcadores serológicos de la infección por el virus de la hepatitis B

	Estado patológico					Estado sano	
Reactividad serológica	**Precoz (presintomática)**	**Inicial aguda**	**Aguda**	**Crónica**	**Tardía aguda**	**Curado**	**Vacunado**
Anti-HBc	-	-	- * +	+ /	-	+	
Anti-HBe	-	-			+/-	+/-[1]	
Anti-HBs	-	-	-			+	+
HBeAg	-	+	+ -	+		-	
HBsAg	+	+	+	+	+	-	-
Virus infeccioso	+	+	+	+	+	-	

HBeAg, antígeno de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B
*Debe haber IGM anti-HBc.
[f]Tras el cuadro crónico, anti-HBe debe ser negativo.

crónicas por el VHB se pueden distinguir por la presencia de HBsAg y HBeAg y por el patrón de anticuerpos frente a cada antígeno concreto de VHB.

Los HBsAg y HBeAg se secretan en sangre durante la repücación vírica. La detección del HBeAg guarda una correlación mejor con la presencia del virus infeccioso. Una infección crónica se puede distinguir por el hallazgo continuado de HBeAg, HBsAg o ambos, así como por la ausencia de anticuerpos detectables frente a estos antígenos.

Durante la fase sintomática de la infección, la detección de anticuerpos frente a HBeAg y HBsAg es difícil como consecuencia de la formación de complejos del anticuerpo con el antígeno en el suero. La mejor forma de diagnosticar una infección aguda reciente, especialmente durante el período en el que no se pueden detectar HBsAg ni anti-HBs (período ventana), es analizar la IgM anti-HBc.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

A pesar de que no se dispone de ningún tratamiento frente a la infección aguda, se puede administrar **inmunoglobulina frente a la hepatitis B** durante la semana siguiente a la exposición y a los recién nacidos de madres HBsAg positivas con el fin de evitar y aliviar la enfermedad. La infección crónica por el VHB se trata con fármacos con actividad frente a la polimerasa, como **Iamivudina (2'3' didesoxi-3'-tiacitidina),** el cual actúa también como inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH (virus de la inmunodeflciencia humana), o bien por medio de análogos de nucleósidos como **adefovir dipivoxil y famciclovir.** Estos tratamientos autorizados por la FDA estadounidense se administran a lo largo de un período de 1 año. Asimismo, **interferón-cc** (INF-a) dispone de eficacia y se administra durante, al menos, 4 meses.

La transmisión del VHB en sangre o hemoderivados se ha reducido enormemente mediante el cribado de la sangre donada con respecto a la presencia de HBsAg y anti-HBc. También se han hecho esfuerzos para prevenir la transmisión del VHB consistentes en evitar las relaciones sexuales con portadores del VHB y los estilos de vida que facilitan la diseminación del virus. Los individuos habitualmente en contacto dentro del hogar y las parejas sexuales de los portadores del VHB corren un riesgo mayor, así como los pacientes de hemodiálisis, receptores de mezcla de plasmas, profesionales sanitarios expuestos a contacto con sangre y recién nacidos de madres portadoras del VHB.

Se recomienda la **vacunación** en lactantes, niños y especialmente personas de grupos de riesgo (véase cuadro 66-4). La vacunación es útil incluso tras la exposición en recién nacidos de madres positivas a HBsAg e individuos expuestos de manera accidental, ya sea por vía transcutánea o transmucosa, a sangre o secreciones de una persona positiva a HBsAg. La vacunación de las madres debería hacer descender la incidencia de la transmisión a los lactantes y niños de más edad, reduciendo también el número de portadores crónicos de VHB. La prevención de la VHB crónica reducirá la incidencia de CPH.

Las vacunas frente al VHB son vacunas de subunidades. La primera vacuna frente al VHB era un derivado de partículas HBsAg humanas de 22 nm obtenidas de individuos con infección crónica. La vacuna actual se obtuvo por ingeniería genética, y se fabrica mediante la inserción de un plásmido que contiene el gen S del HBsAg en una levadura, *Saccaromyces cerevisíae.* La proteína forma espontáneamente partículas, lo cual incrementa su inmunogenicidad.

La vacuna se debe administrar en una serie de tres inyecciones, administrándose la segunda y la tercera 1 y 6 meses después de la primera. Más del 95% de las personas que recibe el tratamiento completo con las tres dosis elabora anticuerpos protectores. El único serotipo y la limitación de anfitriones (el ser humano) ayudan a garantizar el éxito de un programa de vacunación.

Las precauciones universales con sangre y líquidos corporales se aplican para limitar la exposición al VHB. Se asume que todos los pacientes presentan la infección. Se necesitan guantes para manipular sangre y líquidos corporales; también es necesario utilizar ropa protectora y gafas. Se deben tener precauciones especiales con las agujas y los instrumentos cortantes. Los materiales contaminados con el VHB

se pueden desinfectar con soluciones de lejía al 10%. pues a diferencia de la mayoría de virus con envoltura, el VIIB no se inactiva con los detergentes.

Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C se identificó en 1989 tras el aislamiento de un ARN vírico a partir de un chimpancé infectado por sangre de una persona con HNANB. El ARN vírico obtenido a partir de la sangre es convertido en ADN por una transcriptasa inversa, se expresaron sus proteínas y se utilizaron anticuerpos de personas con HNANB para detectar las proteínas víricas. Estos estudios condujeron al desarrollo de pruebas ELISA, genómicas y de otro tipo para la detección del virus, que aún no se puede cultivar en cultivos tisulares.

El VHC es la causa principal de las infecciones por virus HNANB, y era la principal causa de hepatitis postransfusión con anterioridad al cribado habitual de las donaciones de sangre con respecto a la presencia de VHC. Existen más de 170 millones de portadores de VHC en el mundo, y más de 4 millones en EE.UU. El VHC se transmite de forma similar al VHB, pero tiene aún más posibilidades de provocar hepatitis crónicas persistentes. A menudo la hepatitis crónica provoca cirrosis y, en última instancia, carcinoma hepatocelular. La importancia de la epidemia de VHC se ha hecho más evidente a medida que se han desarrollado pruebas de cribado de laboratorio.

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

El VHC es el único representante del género *Hepacivirus* de la familia **Flaviviridae.** Tiene un diámetro de 30 a 60 nm, un **genoma de ARN de sentido positivo y envoltura.** El genoma del VHC (9100 nucleótidos) codifica 10 proteínas, incluidas dos glucoproteínas (El, E2) que se modifican a lo largo de la infección debido a la existencia de regiones hipervariables en sus genes. Existen seis grupos principales de variantes (cepas o clades) que difieren en su distribución mundial.

El VHC solamente infecta al ser humano y al chimpancé. Los adelantos de la biología molecular han permitido expresar y estudiar la replicación del VHC. Se recubre de una lipoproteína de baja densidad o de muy baja densidad y después utiliza su receptor para ser captado por los hepatocitos. La unión del VHC a receptores de superficie de CD81 (tetraspanina), los cuales se expresan en linfocitos y otras células, permiten a estas células albergar el virus en el exterior del hígado. El virus se replica de manera semejante a los restantes flavivirus. El virión penetra en el retículo endoplásmico por gemación y permanece en él, por lo que queda asociado a la célula. Las proteínas del VHC inhiben la apoptosis y la acción del INF-a al unirse al receptor del factor de necrosis tumoral y a la proteína cinasa R. Estas acciones evitan la muerte de la célula anfitriona y favorecen el establecimiento de una infección persistente.

CUADRO 66-5. Epidemiología de los virus de la hepatitis B, C y D

Factores de la enfermedad/víricos:
El virus con envoltura es sensible a la desecación. El VHB es menos sensible a los detergentes que otros virus con envoltura
El virus se disemina durante períodos asintomáticos
Los virus VHB (10%) y VHC (70%) provocan un cuadro crónico durante el que puede diseminarse

Transmisión:
En sangre, semen y secreciones vaginales (VHB: saliva y leche materna)
Mediante transfusión, pinchazo de aguja, compartir los instrumentos propios del consumo de drogas, relaciones sexuales y lactancia materna

¿Quién corre riesgos?:
Niños: cuadro moderado asintomático con el establecimiento de una infección crónica
Adultos: inicio insidioso de la hepatitis
Individuos infectados por VHB e infectados simultánea o secundariamente por VHD: aparición brusca de síntomas más graves, siendo posible un cuadro fulminante
Adultos con VHB o VHC: riesgo elevado de cirrosis y carcinoma hepatocelular primario

Geografía/estación:
Los virus se encuentran por todo el mundo
No hay incidencia estacional

Métodos de control:
Evitar comportamientos de alto riesgo
VHB: vacuna basada en partícula seudovírica (HBsAg)
Cribado del suministro de sangre con respecto a VHB y VHC

VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D.

PATOGENIA

La capacidad del VHC de permanecer asociado a las células y evitar la muerte celular favorece una infección persistente, pero más adelante acaba provocando una hepatopatía. La inmunopatología celular es la principal responsable de la aparición de las lesiones tisulares. La extensión de la infiltración linfocitaria, la inflamación, la fibrosis porta y periporta y la necrosis lobular en las biopsias hepáticas se emplea para clasificar la gravedad de la entidad. Se ha sugerido que la continua reparación del hígado y la inducción de la proliferación celular que se produce durante una infección crónica por el VHC, especialmente en el hígado cirrótico, constituyen factores predisponentes al desarrollo del CPH. Los anticuerpos frente al VHC no confieren protección alguna y los resultados obtenidos en infecciones experimentales en chimpancés indican que la inmunidad frente al VHC quizá no dure toda la vida.

EPIDEMIOLOGÍA

El VHC se **transmite principalmente a través de sangre infectada** y por vía sexual. Los adictos a drogas por vía parenteral, los receptores de transfusiones y de órganos y los hemofílicos que reciben los factores VIII o IX son los que corren mayor riesgo de infección (cuadro 66-5). Casi todos (>90%)

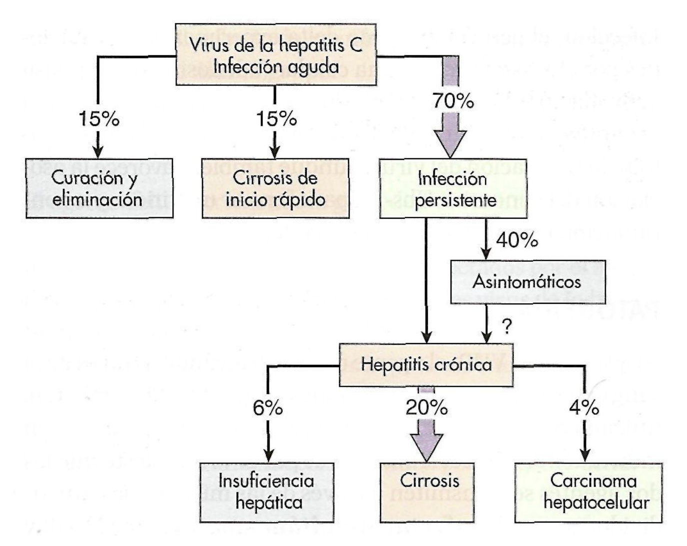


FIGURA 66-13. Desenlaces de la infección por el virus de la hepatitis C.

los individuos infectados por VIH que son o han sido consumidores de drogas por vía parenteral están infectados con el VHC. El VHC es especialmente frecuente en el sur de Italia, España, Europa central, Japón y algunas partes de Oriente Medio (p. ej., cerca del 20% de los donantes de sangre egipcios son positivos al VHC). La **elevada incidencia de infecciones crónicas asintomáticas** favorece la diseminación del virus entre la población. Las técnicas de cribado han permitido la reducción de los niveles de transmisión a través de transfusiones de sangre y trasplantes de órganos, pero la transmisión por otras vías sigue siendo frecuente.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

El VHC provoca tres tipos de enfermedades (figura 66-13): 1) hepatitis aguda con resolución de la infección y recuperación en el 15% de los casos, 2) infección crónica persistente con posible progresión a enfermedad en una fase más tardía de la vida del 70% de los pacientes infectados, y 3) progresión rápida grave a cirrosis en el 15% de ellos. En el plazo de 1 a 3 semanas tras la transfusión de sangre contaminada por el VHC se puede detectar viremia. La viremia se prolonga a lo largo de un período comprendido entre 4 y 6 meses en los individuos con una infección aguda, y más de 10 años en los que presentan una infección persistente. En su forma aguda la infección por el VHC es similar a la infección aguda por el VHA y el VHB, pero la reacción inflamatoria es menos intensa y los síntomas suelen ser más leves. Lo más frecuente (> 70%) es que la enfermedad inicial sea asintomática, aunque termina por originar una enfermedad crónica persistente. El síntoma predominante es la fatiga crónica. A menudo, la enfermedad crónica persistente progresa hasta hepatitis activa crónica en el plazo de 10 a 15 años, y a cirrosis (20% de los casos crónicos) e insuficiencia hepática (20% de los casos de cirrosis) a los 20 años. El daño hepático inducido por el VHC puede verse exacerbado por el alcohol, ciertos fármacos y otros virus de la hepatitis relacionados con la cirrosis. En el 5% de los pacientes con infección crónica, el VHC promueve el desarrollo de un carcinoma hepatocelular al cabo de 30 años.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico y la detección de la infección por el VHC se basa en la identificación mediante ELISA de anticuerpos anti-VHC o bien en la detección del ARN genómico. La seroconversión se produce en el plazo de 7 a 31 semanas de la infección. La prueba de ELISA se utiliza para cribar la sangre de donantes sanos. En cuanto al VIH, los resultados se confirman por medio de pruebas de transferencia de Western. Los anticuerpos no siempre se pueden detectar en las personas virémicas, inmunodeprimidas o sometidas a hemodiálisis. La reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI), del ADN de cadena ramificada y otras técnicas genéticas capaces de detectar el ARN del VHC en personas seronegativas se han convertido en herramientas clave para el diagnóstico de la infección por este patógeno.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los únicos tratamientos conocidos para el VHC son el INF-a o interferón pegilado (tratado con polietilén glicol con el fin de ampliar su vida biológica), en monoterapia o en combinación con ribavirina. El tratamiento combinado puede asociarse a tasas de recuperación de hasta el 50%.

Virus de la hepatitis G

El virus de la hepatitis G presenta numerosas similitudes con el VHC. El VHG es un flavivirus, se transmite a través de la sangre y suele provocar hepatitis crónica. El VHG se identifica mediante la detección de su genoma por PCR-TI u otros métodos de detección de ARN.

Virus de la hepatitis D

Aproximadamente 15 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el VHD (agente delta), siendo este virus el responsable del 40% de las **hepatitis fulminantes.** El VHD es único debido a que utiliza el VHB y las proteínas de las células diana para replicarse y sintetizar sus propias proteínas. Se trata de un parásito vírico, lo que demuestra que «hasta las moscas tienen moscas». **El HBsAg es esencial para el empaquetamiento del virus.** El agente delta se parece a los agentes satélites de los virus de las plantas y a los viroides por su tamaño, estructura genómica y dependencia de un virus auxiliar para replicarse (figura 66-14).

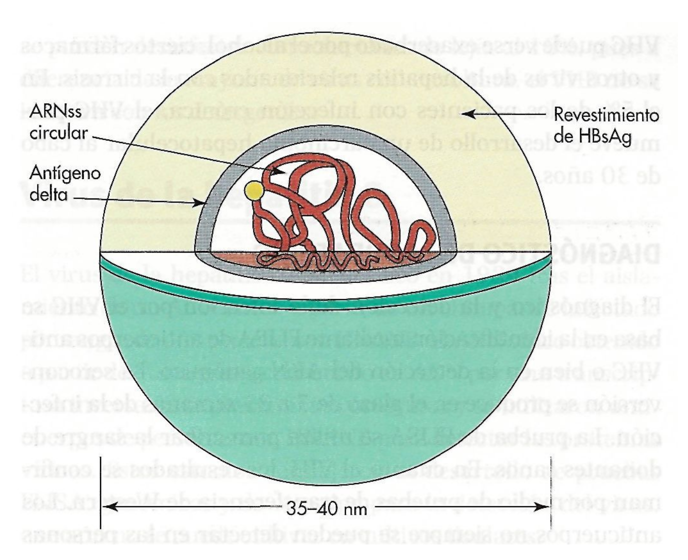


FIGURA 66-14. Virión de la hepatitis delta.

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

El genoma de **ARN del VHD es muy pequeño** (aproximadamente 1700 nucleótidos) y, a diferencia de otros virus, la molécula es monocatenaria, circular y en forma de bastón debido a su extenso emparejamiento de bases. El virión tiene aproximadamente el mismo tamaño que el virión del VHB (35 a 37 nm de diámetro). El genoma está rodeado por el centro vírico del antígeno delta, el cual se recubre, a su vez, de una envoltura que contiene HBsAg. El **antígeno delta** aparece de dos formas, una pequeña (24 kDa) y una grande (2 7 kDa); predomina la más pequeña.

El agente delta se une a y es internalizado por los hepatocitos de manera semejante al VHB como consecuencia de la presencia de HBsAg en su envoltura. Los procesos de transcripción y replicación del genoma del VHD son poco frecuentes. La polimerasa de ARN II de la célula anfitriona crea una copia de ARN para replicar el genoma. Después el genoma formará una estructura de ARN denominada **ribocima,** la cual escinde la molécula circular de ARN para producir un ARNm para el antígeno pequeño del agente delta. Durante la infección, el gen del antígeno delta experimentará mutaciones por efecto de una enzima celular (adenosina desaminasa activada por el ARN bicatenario), permitiendo la producción del antígeno delta grande. La producción de este antígeno limita la replicación del virus, aunque también favorece la asociación del genoma a Hbs-Ag para formar un virión, y a continuación el virus abandona la célula.

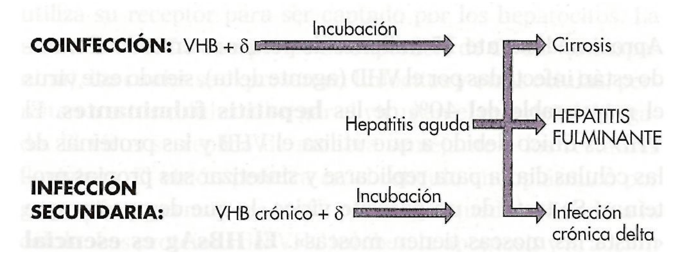


FIGURA 66-15. Consecuencias de la infección por virus delta. El virus delta (δ) requiere la presencia de una infección activa por el virus de hepatitis B (VHB). La infección secundaria de un individuo ya infectado por el VHB (portador) provoca una progresión más rápida y grave que la coinfección *(flecha corta).*

PATOGENIA

Al igual que el VHB, el agente delta se transmite a través de la sangre, el semen y las secreciones vaginales. Sin embargo, únicamente se puede replicar y provocar enfermedades en individuos con infecciones activas por el VHB. Puesto que los dos agentes se transmiten a través de las mismas vías, un individuo se puede **infectar simultáneamente** con el VHB y el agente delta. Asimismo, una persona aquejada de una infección crónica por el VHB puede experimentar una **infección secundaria** por el agente delta. En los portadores del VHB infectados secundariamente por el VHD tiene lugar una evolución más rápida y grave que en los individuos infectados simultáneamente por ambos patógenos, puesto que durante la coinfección el VHB tiene que establecer primero su infección antes de que el VHD se pueda replicar (figura 66-15), mientras que el agente delta se puede replicar inmediatamente en la infección secundaria de un individuo infectado por el VHB.

La replicación del agente delta provoca citotoxicidad y lesiones hepáticas. Con frecuencia, en los portadores del VHB se establece una infección persistente por el agente delta. A pesar de la elaboración de anticuerpos frente al agente delta, es probable que la protección resida en la respuesta inmunitaria frente al HbsAg, ya que se trata del antígeno externo y la proteína de unión vírica del VHD. A diferencia de la enfermedad por el VHB, las lesiones hepáticas aparecen como consecuencia de un efecto citopatológico directo del agente delta combinado con la inmunopatología subyacente de la enfermedad asociada al VHB.

EPIDEMIOLOGÍA

El agente delta infecta a los niños y adultos que presentan una infección subyacente por el VHB (véase cuadro 66.5), y los individuos con una infección persistente simultánea con VHB y VHD constituyen una fuente del virus. El agente tiene una distribución mundial, infecta a alrededor del 5% de los 3×10^8 portadores del VHB y es endémico en el sur de Italia, la cuenca amazónica, algunas regiones de África y Oriente Medio. Entre drogadictos de América del Norte y Europa occidental normalmente se producen epidemias asociadas al VHD. Este virus se transmite a través de las mismas vías que el VHB y los grupos de riesgo de infección son los mismos, siendo los de máximo riesgo los drogodependientes por vía intravenosa, los hemofílicos y otros pacientes receptores de he-

moderivados. El cribado del suministro de sangre ha reducido el riesgo en este último grupo.

ENFERMEDADES CLÍNICAS (cuadro 66-6)

El agente delta incrementa la gravedad de las infecciones producidas por el VHB. Es mucho más probable que la hepatitis fulminante se produzca en individuos infectados por el agente delta que en los infectados por los restantes virus de la hepatitis. Esta forma muy grave de hepatitis origina alteraciones de la función cerebral (encefalopatía hepática), ictericia amplia y necrosis hepática masiva, la cual es mortal en el 80% de los casos. En los individuos con una infección crónica por el VHB puede producirse una infección crónica por el agente delta.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El único método existente para determinar la presencia del agente se basa en la detección del genoma de ARN, el antígeno delta o anticuerpos frente al VHD, para lo que se dispone de métodos de ELISA y radioinmunoanálisis. El antígeno delta se puede detectar en la sangre durante la fase aguda de la enfermedad en una muestra de suero tratada con detergente. Las técnicas de PCR-TI se emplean para detectar el genoma del virión en muestras séricas.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No existe ningún tratamiento específico conocido para la hepatitis por el VHD. Puesto que el agente delta depende del VHB para replicarse, y se transmite a través de las mismas vías, la prevención de la infección por el VHB previene la infección por el VHD. La vacunación con la vacuna frente al VHB confiere protección frente a las infecciones subsiguientes por deltavirus. Si una persona ya ha adquirido el VHB, se puede evitar la infección por el agente delta al interrumpir el consumo de drogas por vía intravenosa y evitar los hemoderivados que contengan VHD.

CUADRO 66-6. Resúmenes clínicos

Hepatitis A: Un hombre de 37 años de edad presenta fiebre, escalofríos, cefalea y fatiga 4 semanas después de ingerir una cena rica en grasas. Durante los 2 días siguientes desarrolla anorexia, vómitos y dolor en el cuadrante abdominal derecho seguidos de ictericia, orina y heces oscuras que se mantuvieron a lo largo de un período de 12 días. A continuación se observó una disminución de la sintomatología

Hepatitis B: Un adicto a drogas por vía intravenosa (IV) de 27 años de edad presentó síntomas de hepatitis 2 meses después de utilizar una jeringuilla no esterilizada

Hepatitis B y D: Otro adicto a drogas por vía IV presentó síntomas de hepatitis, alteración de la capacidad mental y necrosis hepática masiva. Posteriormente falleció

Hepatitis C: Se detectó elevación de las enzimas hepáticas en un sujeto durante una exploración física. La prueba de ELISA detectó la presencia del VHC en la sangre del paciente. Diez años después, el individuo desarrolló cirrosis e insuficiencia hepática, por lo que hubo de someterse a un trasplante hepático

Virus de la hepatitis E

El VHE (HNANB-E) (la E significa entérico o epidémico) se transmite predominantemente por vía feco-oral, especialmente en aguas contaminadas (véase cuadro 66-2). El VHE conforma un género independiente de los norovirus basado en su tamaño (27 a 34 nm) y estructura. A pesar de que el VHE se encuentra por todo el mundo, es más problemático en los países en vías de desarrollo. Se han descrito epidemias en India, Pakistán, Nepal, Birmania, norte de África y México.

Los síntomas y la evolución de la enfermedad asociada a la infección por el VHE son similares a los de la enfermedad producida por el VHA; solamente provoca un cuadro agudo. Sin embargo, los síntomas asociados al VHE pueden aparecer en una fase más tardía que los del cuadro característico de la infección por VHA. La tasa de mortalidad relacionada con la enfermedad por el VHE oscila entre el 1% y el 2%, aproximadamente 10 veces más que la debida a la enfermedad causada por el VHA. La infección por el VHE es especialmente grave en las mujeres embarazadas (tasa de mortalidad aproximada del 20%).

CASOS CLÍNICOS Y PREGUNTAS

Un hombre de 55 años ***(paciente A)*** *ingresó en el hospital con fatiga, náuseas y malestar abdominal. Tenía pebre baja, orina de color amarillo oscuro y el abdomen dilatado y sensible. Hacía menos de 1 mes que había vuelto de un viaje a Tailandia.*

Una mujer de 28 años ***(paciente B)*** *ingresó en el hospital aquejada de vómitos, trastornos abdominales, náuseas, anorexia, orina oscura e ictericia. Admitió que había sido adicta a la heroína y que había compartido agujas. Además estaba embarazada de 3 meses.*

Un hombre de 65 años ***(paciente C)*** *ingresó con ictericia, náuseas y vómitos, 6 meses después de haberle sido implantada una derivación en una arteria coronaria.*

1. ¿Qué claves clínicas o epidemiológicas serían de ayuda en el diagnóstico de las hepatitis A, B y C?
2. ¿Qué análisis de laboratorio podrían ser útiles para distinguir estas tres hepatitis diferentes?
3. ¿Cuál fue la forma más probable de adquisición del virus en cada caso?
4. ¿Qué precauciones personales y de salud pública se deberían haber tomado para impedir la transmisión del virus en cada caso?
5. ¿Cuál de los pacientes era susceptible de padecer un cuadro crónico?
6. ¿Qué análisis de laboratorio distinguirían el cuadro agudo del cuadro crónico asociado al VHB?
7. ¿Cómo se puede prevenir el VHB? ¿Y cómo se trata?

Bibliografía

Blum HE, Gerok W, Vyas GN: The molecular biology of hepatitis B virus, *TrendsGenet* 5:154-158, 1989.

Bradley DW, Krawczynski K, Kane MA: Hepatitis E. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Catalina G, Navarro V: Hepatitis C: A challenge for the generalist. *HospPmc* 35:97-108, 2000.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Fallows DA, Goff AP: Hepadnaviruses: Current models of RNA encapsidation and reverse transcription, *Adv Virus Res* 46: 167-196,1996.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Frosner G: Hepatitis A virus. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Ganem D, Prince AM: Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. NE/M 350:1118-1119.

Hadler SC, Fields HA: Hepatitis delta virus. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Hagedorn CH, Rice CM: The hepatitis C viruses, *Curr Top Microbiollmmunol* 242:1-380, 2000.

Hepatitis fact sheet: National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Available online at www.niaid.nih.gov/publications/hepatitis.htm.

HoofnagleJH:Type A and typeB hepatitis, *LabMed* 14:705-716, 1983.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Lennette EH, Halonen P, Murphy FA, editors: *Laboratory diagnosis of infectious diseases: Principies andpractice,* New York, 1988, Springer-Verlag.

Lutwick LI: Hepatitis B virus. In Belshe RB, editor: *Textbook of human virology,* ed 2, St Louis, 1991, Mosby.

Masón WS, Seeger C, editors: Hepadnaviruses: Molecular biology and pathogenesis, *Curr Top Microbiollmmunol* 162:1-206,1991.

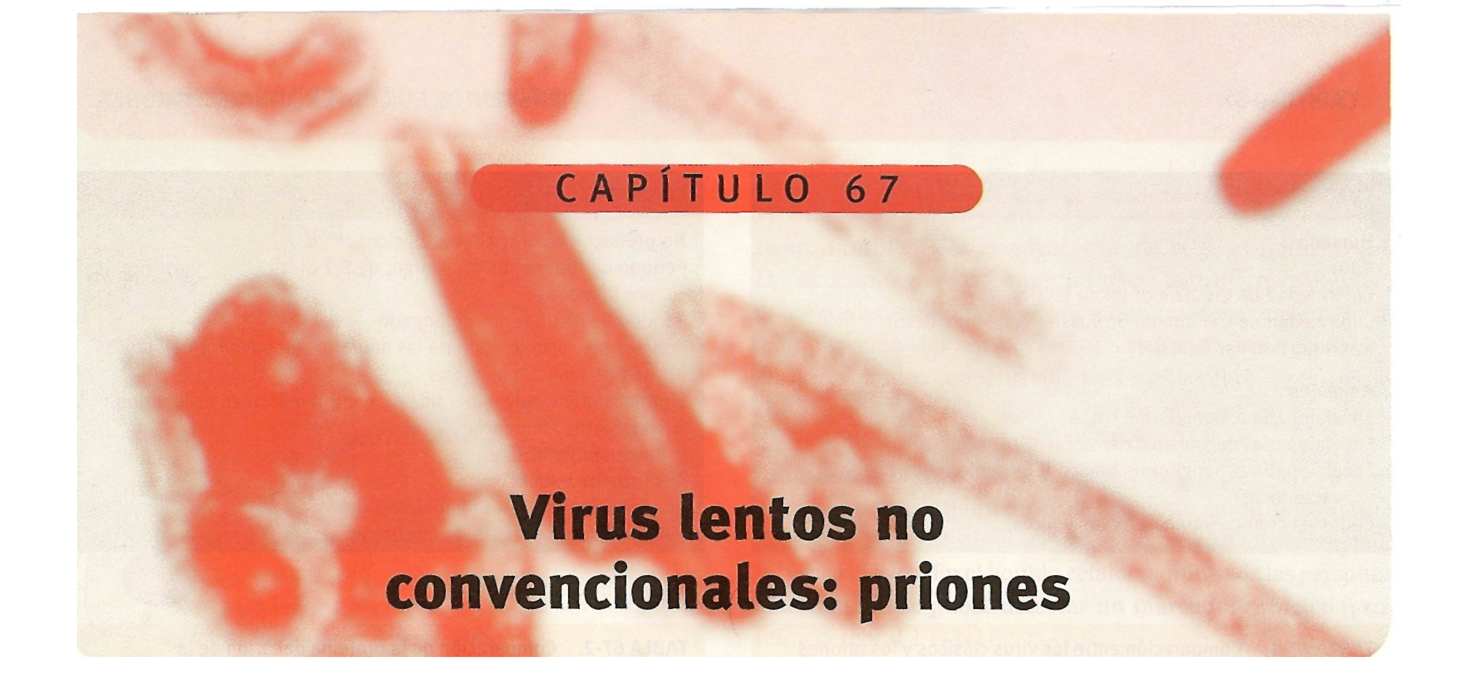
Plageman PGW: Hepatitis C virus, *Arch Virol* 120:165-180, 1991.

Reyes GR, Baroudy BM: Molecular biology of NANBH agents: Hepatitis C and hepatitis E viruses, *Adv Virus Res* 40:57-102,1991.

Robinson W, Koike K, Will H, editors: *Hepadnavirus,* New York, 1987, Liss.

Strauss JH, Strauss EG: *Viruses and human disease,* San Diego, 2002, Academic Press.

Tam AW et al: Hepatitis E virus: Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome, *Virology* 185:120-131,1991.



Virus lentos no convencionales: priones

Los virus lentos no convencionales provocan encefalopatías espongiformes, las cuales son enfermedades neurodegenerativas lentas. Entre estas se incluyen las enfermedades humanas kuru, la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob (ECJ), la enfermedad de Gerstmann-Stráussler-Scheinker (GSS) y el insomnio familiar fatal (IFF), así como enfermedades de animales como la encefalopatía espongiforme ovina, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) (enfermedad de las vacas locas), la caquexia crónica (de muías, ciervos y alces) y la encefalopatía transmisible del visón (cuadro 67-1). A finales de los años noventa se registraron varios brotes de EEB y una forma de progresión rápida de ECJ que ha afectado a adultos jóvenes (40 años) de Gran Bretaña. La ECJ, el IFF y la GSS también son trastornos genéticos del ser humano.

Los virus lentos son filtrables y pueden transmitir enfermedades, pero no cumplen ninguna otra propiedad de la definición estándar de un virus (tabla 67-1). A diferencia de los virus convencionales, estos patógenos no parecen tener una estructura de virión o genoma, no desencadenan ninguna respuesta inmunitaria y son extremadamente resistentes a la inactivación por el calor, los desinfectantes y la radiación. Los agentes víricos lentos representan una forma mutante o dotada de una conformación diferente de una proteína del organismo anfitrión conocida como **prion (pequeña partícula infecciosa proteica),** que puede transmitir la enfermedad.

Tras períodos de incubación prolongados, estos agentes provocan lesiones en el sistema nervioso central que causan encefalopatía espongiforme subaguda. El largo período de incubación, que en el ser humano puede alcanzar hasta 30 años, ha hecho muy difícil el estudio de estos patógenos. Carlton Gajdusek ganó el Premio Nobel al demostrar que el kuru tenía una etiología infecciosa, así como por desarrollar un método para analizar el agente. Stanley Prusiner obtuvo el Premio Nobel en el año 1997 por desarrollar un modelo de infección en hámsteres de la encefalopatía espongiforme ovina que le permitió, junto a sus colaboradores, purificar, caracterizar y posteriormente clonar los genes del agente etiológico de esta encefalopatía y otros priones, así como para demostrar que la proteína del prion (PrP) basta para originar una infección.

Estructura y fisiología

Al principio se sospechó que los agentes víricos lentos eran virus debido a su capacidad de atravesar filtros que impedían el paso de partículas de más de 100 nm de diámetro y continuar transmitiendo la enfermedad. A diferencia de los virus, estos patógenos son resistentes a un amplio abanico de tratamientos químicos y físicos, como el formaldehído, la radiación ultravioleta y las temperaturas de hasta 80 °C.

El prototipo de estos agentes es el prion responsable de la encefalopatía espongiforme ovina, que se ha adaptado de manera que pudiera infectar a los hámsteres. Los hámsteres infectados por el agente de la encefalopatía espongiforme ovina presentan fibrillas asociadas a la encefalopatía espongiforme ovina en el cerebro. Estas fibrillas son infecciosas y contienen el prion. El prion. que carece de ácidos nucleicos detectables, consiste en agregados de glucoproteínas hidrófobas resistentes a las proteasas y se denomina **PrP^{Sc}** (prion proteico de la encefalopatía espongiforme ovina) (27.000 a 30.000 Da) en la encefalopatía espongiforme ovina. Tanto el ser humano como algunos otros animales codifican una proteína **PrP^{c}** (prion proteico celular) de función desconocida que permanece en la membrana celular a través de una unión entre su serina terminal y un lípido especial, el glicofosfatidil-inositol (proteína ligada a GPI). La secuencia proteica del PrP^{c} presenta una estrecha relación o puede ser idéntica a la del PrP^{Sc}, si bien posee una estructura terciaria distinta debido a diferencias en el plegamiento de ambas

CUADRO 67-1. Enfermedades de virus lentos

Humanas:
- Kuru
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)
- Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)
- Insomnio familiar fatal (IFF)

Animales:
- Encefalopatía espongiforme ovina
- Encefalopatía transmisible del visón
- Encefalopatía espongiforme bovina (EEB; enfermedad de las vacas locas)
- Caquexia crónica (muías, ciervos y alces)

CUADRO 67-2. Características patogénicas de los virus lentos

- No producen efectos citopatológicos *in vitro*
- Período de replicación muy largo, de 5,2 días por lo menos
- Período de incubación prolongado
- Provocan la vacuolización de las neuronas (espongiforme), placas de tipo amiloideo, gliosis
- Síntomas que incluyen pérdida de control muscular, escalofríos, temblores, demencia
- Falta de antigenicidad
- Ausencia de inflamación
- Ausencia de respuesta inmunitaria
- Ausencia de producción de interferón

TABLA 67-1. Comparación entre los virus clásicos y los priones

	Virus	**Prion**
Microorganismos infecciosos filtrables	Sí	Sí
Presencia de ácidos nucleicos	Sí	No
Morfología definida (microscopía electrónica)	Sí	No
Presencia de proteína	Sí	Sí
Desinfección con:		
Formaldehído	Sí	No
Proteasas	Algunos	No
Calor (80 °C)	La mayoría	No
Radiación ionizante y ultravioleta	Sí	No
Patología		
Efecto citopatológico	Sí	No
Período de incubación	Depende del virus	Prolongado
Respuesta inmunitaria	Sí	No
Producción de interferón	Sí	No
Respuesta inflamatoria	Sí	No

TABLA 67-2. Comparación de la proteína del prion de la encefalopatía espongiforme ovina (PrP^{Sc}) y la proteína del prion celular (normal) (PrP^{c})

	PrP^{Sc}	PrP^{C}
Estructura	Globular	Extendida
Resistencia a la proteasa	Sí	No
Presencia de encefalopatía espongiforme ovina en fibrillas	Sí	No
Localización dentro o sobre las células	Vesículas citoplásmicas y medio extracelular	Membrana plasmática
Multiplicación	Días	Horas

proteínas (tabla 67-2). La PrP^{Sc} es resistente a proteasas, se agrega en forma de bastón amiloide (fibrillas), se encuentra en vesículas endoplásmicas de la célula y se secreta. Por otra parte, la PrP^{c} normal es sensible a proteasas y se localiza en la superficie celular.

Se han propuesto diversas teorías para explicar cómo puede ser que una proteína anómala provoque una enfermedad. La PrP^{Sc} se une a la PrP^{c} normal que hay en la superficie celular haciendo que se pliegue de nuevo y adquiera la estructura de la primera. La PrP^{Sc} se libera de la célula y se agrega en placas de tipo amiloide en el cerebro. A continuación, la célula repone la PrP^{c} y el ciclo continúa. La versión humana de la PrP^{Sc} se codifica en el cromosoma 20. El hecho de que estas placas estén formadas por proteína procedente del organismo anfitrión puede ser responsable de la ausencia de una respuesta inmunitaria frente a estos patógenos en los pacientes aquejados de encefalopatía espongiforme.

Existen distintas cepas de PrP^{Sc} debido a la mutación del PrP^{c} o al mantenimiento de patrones alternativos de plegamiento de la proteína. Otro rasgo que distingue a los priones de los virus es su capacidad de sufrir mutaciones conformacionales en lugar de mutaciones genéticas. Cuando el PrP^{Sc} se agrega, el prion actúa como molde para transmitir su conformación a cada nuevo PrP^{Sc}, de manera semejante al modo en que un molde genético (ADN o ARN) transmite su secuencia a un nuevo genoma vírico. Las distintas cepas conformacionales poseen diferentes propiedades y aspectos patológicos (p. ej., período de incubación).

Patogenia

La *encefalopatía espongiforme* describe el aspecto de las neuronas vacuoladas, así como su pérdida de función y la ausencia de una reacción inmunitaria o inflamación (cuadro 67-2). Se observa la aparición de vacuolas en las neuro-

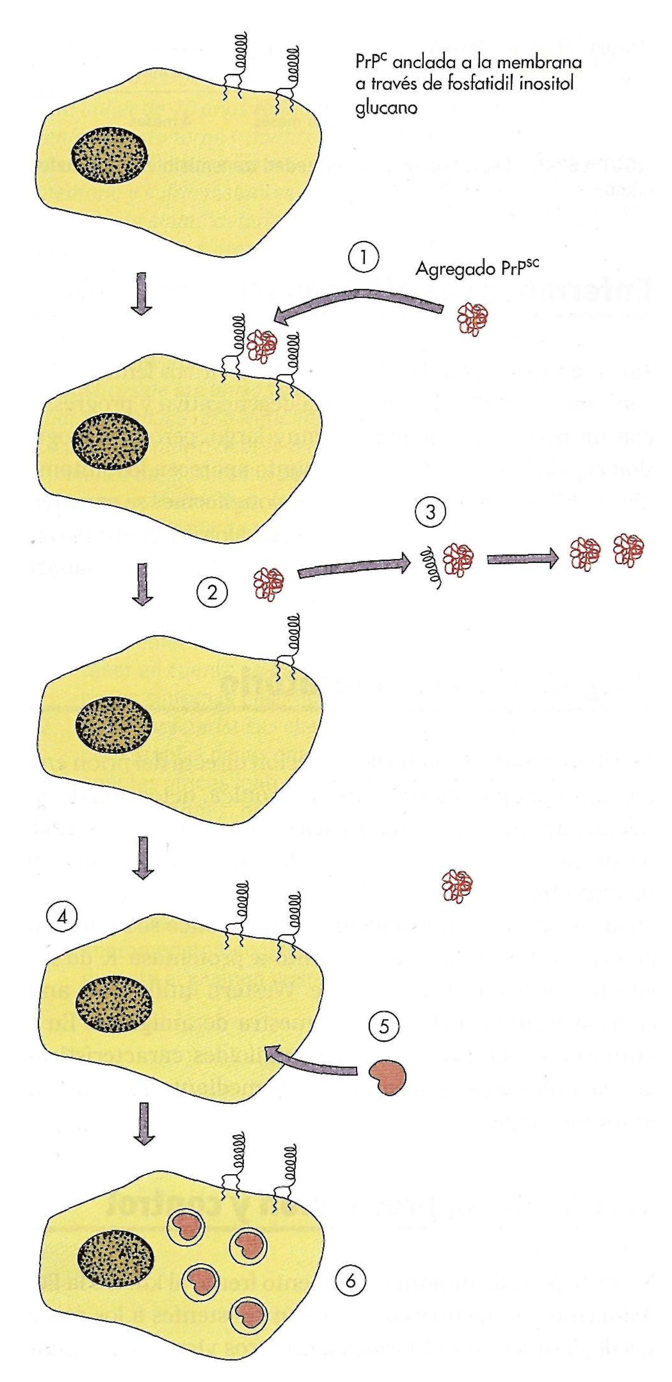


FIGURA 67-1. Modelo de proliferación de los priones. PrP^c es una proteína celular normal anclada en la membrana celular con un fosfatidil ¡nositol glucano. PrP^{Sc} es una proteína globular hidrófoba que se agrega consigo misma y con la proteína PrP^c de la superficie celular (1). PrP^c adquiere la conformación de PrP^{Sc}, se libera de la célula (2) y se convierte en PrP^{Sc} (3). La célula sintetiza nuevas moléculas de PrP^c (4) y se repite el ciclo. Una forma de PrP^{Sc} es internalizada por las neuronas (5) *y se* acumulan *(6),* lo que *confiere a ¡a* célula un aspecto espongiforme. *Se* han propuesto otros modelos.

ñas, formación de placas que contienen amiloide y fibrillas, proliferación e hipertrofia de los astrocitos y fusión de las neuronas a las células adyacentes de la glia (figura 67-1). Las neuronas y los fagocitos absorben la PrP^{Sc}, pero es difícil de degradar, una característica que puede contribuir a la vacuolización del tejido cerebral. Además, los priones alcanzan grandes concentraciones en el cerebro, lo que contribuye aún más a la destrucción tisular. Los priones también se pueden aislar de tejidos distintos del cerebral, pero únicamente el cerebro presenta lesiones. No se genera ninguna reacción inflamatoria ni respuesta inmunitaria ante el agente, lo que distingue esta enfermedad de una encefalitis vírica clásica.En el líquido cefalorraquídeo de las personas sintomáticas se puede detectar un marcador proteico (proteína cerebral 14-3-3).

El período de incubación de la ECJ y el kuru puede ser de hasta 30 años, pero cuando aparecen los síntomas el paciente muere en el plazo de 1 año.

Epidemiología

La ECJ se transmite principalmente por: 1) inyección; 2) trasplante de tejido contaminado (p. ej., córneas); 3) contacto con dispositivos médicos contaminados (p. ej., electrodos cerebrales), y 4) alimentos (cuadro 67-3). Suele afectar a personas mayores de 50 años de edad. ECJ, IFF y el síndrome de GSS también son hereditarias, habiéndose identificado familias con antecedentes genéticos de estas entidades. Aunque estas enfermedades sean infrecuentes, se han descrito en todo el mundo.

El kuru estaba limitado a una zona muy pequeña de las montañas de Nueva Guinea. El nombre de la enfermedad significa «escalofríos» o «temblores», y la enfermedad se relacionó con las prácticas caníbales de la tribu Fore de Nueva Guinea. Con anterioridad a la intervención de Gajdusek, este pueblo tenía la costumbre de comer los cuerpos de sus familiares fallecidos. Cuando Gajdusek empezó su estudio, observó que las mujeres y los niños eran los más vulnerables a la enfermedad, y dedujo que el motivo era que las mujeres y los niños eran los que preparaban la comida, y recibían las partes menos apreciadas de la misma, como las visceras y el cerebro. El riesgo de infección era mayor debido a que manipulaban el tejido contaminado, permitiendo que el agente se introdujera a través de la conjuntiva o cortes en la piel, y a la ingestión de tejido nervioso que contenía una mayor concentración del agente del kuru. El cese de este hábito camba] ha *detenido* Ja difusión *del kuru.*

Una epidemia de EEB (enfermedad de las vacas locas) que tuvo lugar en el año 1980 en Gran Bretaña, y la incidencia poco frecuente de una forma de progresión más rápida de ECJ en adultos jóvenes (menores de 45 años) en 1996 despertó la sospecha de que la carne de vacuno contaminada era el origen de esta nueva variante de ECJ (ECJv). Con mayor probabi-

CUADRO 67-3. Epidemiología de las enfermedades provocadas por los virus lentos

Factores de la enfermedad/víricos:
tos agentes son resistentes a los procedimientos de desinfección vírica estándar
tas enfermedades tienen períodos de incubación muy prolongados, de hasta 30 años

Transmisión:
Se transmiten mediante tejido infectado, o bien se heredan
ta infección se produce a través de cortes en la piel, trasplante de tejidos contaminados (p. ej., córneas), uso de instrumentos médicos contaminados (p. ej., electrodos cerebrales) y por ingestión de tejido infectado

¿Quién corre riesgos?:
Las mujeres y los niños de la tribu Fore de Nueva Guinea corrían riesgo de padecer kuru
Los cirujanos y pacientes de trasplantes e intervenciones quirúrgicas en el cerebro corren el riesgo de padecer ECJ y GSS

Geografía/estación:
La GSS y ECJ son de aparición esporádica en todo el mundo
No hay incidencia estacional

Métodos de control:
No existen tratamientos
El cese del ritual caníbal ha provocado la desaparición del kuru
Eliminación de productos animales en piensos de ganado con el fin de evitar la transmisión de ECJv
En el caso de las enfermedades GSS y ECJ, los instrumentos neuroquirúrgicos y los electrodos se deben desinfectar con una solución de hipoclorito al 5%, una solución de peróxido sódico 1 M o con autoclavado a 15 psi durante 1 hora

ECJ, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; GSS, enfermedad de Gerstmann-Stráussler-Scheinker.

lidad, la infección del ganado se debe a la utilización de derivados animales contaminados (p. ej., visceras de oveja, cerebro) como complemento proteico en los piensos. El consumo de carne de ternera contaminada podría haber originado 153 casos de ECJv, más del 98% de los cuales se registró en el Reino Unido.

CUADRO 67-4. Resúmenes clínicos

EC): un hombre de 63 años de edad refirió pérdida de memoria y dificultades de visión y coordinación muscular. A lo largo del siguiente año desarrolló demencia senil y movimientos miotacticos irregulares, perdió de manera gradual la función muscular y falleció
ECJV: un hombre de 25 años de edad acude a un psiquiatra debido a problemas de ansiedad y depresión. Después de 2 meses presenta dificultades de equilibrio y control muscular, así como para recordar. Desarrolla mioclonus y muere a los 12 meses del comienzo de la enfermedad

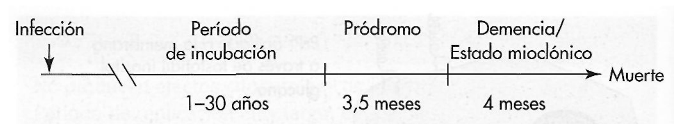


FIGURA 67-2. Evolución de la enfermedad transmisible de Creutzfeld-Jakob.

Enfermedades clínicas (cuadro 67-A)

Tal como ya se ha indicado, los agentes víricos lentos provocan una enfermedad neurológica degenerativa y progresiva, con un período de incubación muy largo, pero con progresión rápida hacia la muerte en cuanto aparecen los síntomas (figura 67-2). Las encefalopatías espongiformes se caracterizan por pérdida de control muscular, escalofríos, contracciones mioclónicas y temblores, pérdida de coordinación, demencia rápidamente progresiva y muerte.

Diagnóstico de laboratorio

No existe ningún método de detección directa del prion en el tejido, ya sea por microscopía electrónica, detección de antígenos o sondas de ácido nucleico. Asimismo, no se dispone de ninguna prueba serológica capaz de detectar anticuerpo frete al virus. El diagnóstico inicial se debe basar en la clínica. La confirmación del diagnóstico se realiza por detección de una forma resistente a proteinasa K de PrP en una electrotransferencia de Western utilizando anticuerpos frente a PrP en una muestra de amígdala. En la autopsia se detectan las placas amiloides características, las vacuolas espongiformes, y PrP mediante métodos inmunohistológicos.

Tratamiento, prevención y control

No se dispone de ningún tratamiento frente al kuru o la ECJ. Asimismo, los agentes causales son resistentes a los procesos de desinfección utilizados para otros virus, como el formaldehído, los detergentes y la radiación ionizante. Para su eliminación se puede recurrir a un proceso de autoclavado a 15 psi durante 1 hora en lugar de 20 minutos, tratamiento con una solución de hipoclorito al 5%, o de hidróxido sódico 1 M. Puesto que estos agentes se pueden transmitir a través de los instrumentos y electrodos cerebrales, estos objetos se deben desinfectar cuidadosamente antes de volver a utilizarlos.

El brote de EEB y ECJv del Reino Unido favoreció la introducción de legislación contraria a la utilización de productos derivados de animales en los piensos del ganado junto a una vigilancia más cuidadosa de estos animales.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una mujer de 70 años refirió fuertes dolores de cabeza, y tenía aspecto torpe y apático, con un temblor constante en la mano derecha. Un mes más tarde empezó a perder la memoria y sufría instantes de confusión. El estado de la paciente siguió deteriorándose, y 2 meses después de la aparición de los síntomas se observaron resultados anómalos en un electroencefalograma que presentaba complejos periódicos de ondas bifásicas y trifásicas lentas. A los 3 meses la paciente se encontraba en estado comatoso. También presentaba contracciones ocasionales clónicas espásticas de los brazos y de las piernas, y se asustaba ante ruidos intensos respondiendo con contracciones mioclónicas. La paciente murió debido a neumonía 4 meses después del comienzo de la sintomatología. En la autopsia no se observó ninguna lesión macroscópica. El examen microscópico reveló gliosis astrocitaria de la corteza cerebral con fibrillas y vacuolización intracerebral en toda la corteza cerebral. No se observó hinchazón ni inflamación.

1. ¿Qué enfermedades neurológicas víricas se deberían tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, basándose en los síntomas descritos? ¿Qué otras enfermedades?
2. ¿Qué características clave de los hallazgos *post mortem* eran propias de las enfermedades provocadas por agentes víricos lentos no convencionales (encefalopatías espongiformes, priones)?
3. ¿Qué características clave distinguen las enfermedades provocadas por los virus lentos no convencionales de otras enfermedades víricas neurológicas más convencionales?
4. ¿Qué precauciones debería haber tomado el anatomopatólogo para protegerse de la infección durante el examen *post mortem?*

Bibliografía

Belay ED: Transmissible spongiform encephalopathies in humans, *AnnuRevMicrobiol* 53:283-314, 1999.

Brown P et al: Diagnosis of Creutzfeld-Jakob disease by Western blot identiflcation, NE^/JMed 314:547-551, 1986.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004,Mosby.

Flint SJ et al: *Principies of virology: Molecular hiology, pathogenesis and control of animal viruses,* ed 2, Washington, 2003, American Society for Microbiology Press.

Hsich G et al: The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies, *N Engl JMed* 335:924-930, 1996.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Manson JC: Understanding transmission of the prion diseases, *TrendsMicrobiol* 7:465-467, 1999.

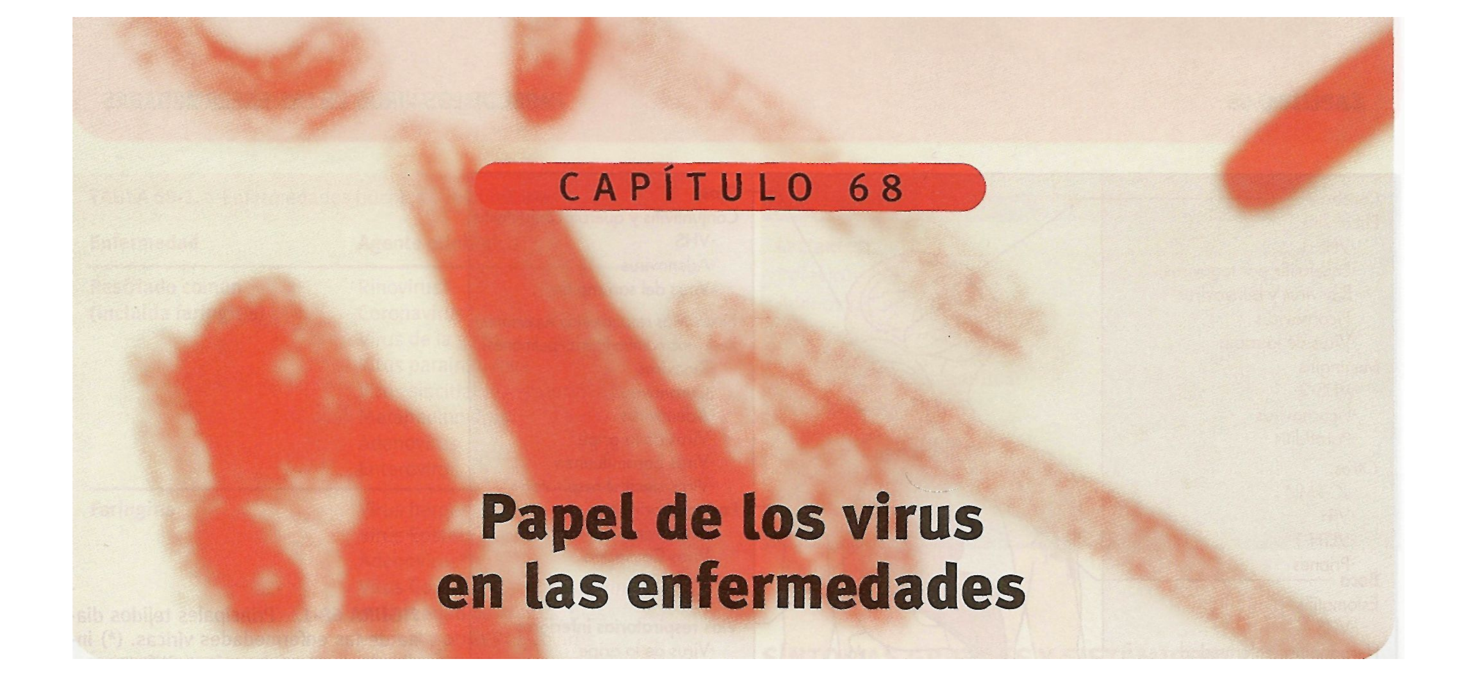
Prusiner SB: Molecular biology and genetics of neurodegenerative diseases caused by prions, *Adv Virus Res* 41:241-280, 1992.

Prusiner SB: Prions, prions, prions, *Curr Top Microbiol Immunol* 207:1-162,1996.

Páginas web

Freudenrich CC: How mad cow disease works. http://science.howstuffworks.com/mad-cow-disease6.htm

www.priondata.org



La mayoría de las infecciones víricas provocan síntomas leves o ningún síntoma en absoluto, y no requieren un tratamiento intenso. El resfriado común, la gripe, los síndromes seudogripales y la gastroenteritis son enfermedades víricas habituales. Otras infecciones víricas que afectan a tejidos y órganos esenciales son muy citolíticas o inducen efectos inmunopatológicos y pueden producir enfermedades graves e, incluso, potencialmente mortales. En general, los síntomas y la gravedad de una infección vírica estarán determinados por: 1) la capacidad del organismo anfitrión para prevenir o resolver rápidamente una infección antes de que el virus alcance órganos importantes o provoque daños significativos; 2) el tejido diana y la virulencia del virus, y 3) la capacidad del anfitrión para reparar el daño causado.

Los capítulos anteriores han descrito las características víricas que favorecen la aparición de la enfermedad. En este capítulo se contemplan las enfermedades víricas con respecto a sus síntomas, el sistema orgánico afectado y los factores del organismo anfitrión que influyen en su presentación.

Enfermedades víricas

Los principales sitios de aparición de una enfermedad vírica son las vías respiratorias, el tubo digestivo, los revestimientos epitelial, mucoso y endotelial de la piel, la boca, el aparato genital, el tejido linfoide, el hígado y otros órganos y el sistema nervioso central (SNC) (figura 68-1). Los ejemplos que se dan en este capítulo representan las causas más habituales de enfermedad.

INFECCIONES BUCALES Y DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La bucofaringe y las vías respiratorias son los **sitios más habituales** de infección y enfermedad asociadas a patógenos víricos (tabla 68-1). Los virus se transmiten a través de las gotas respiratorias, los alimentos y el agua, la saliva, el contacto íntimo y las manos. Distintos virus pueden provocar síntomas respiratorios similares. Por ejemplo, la bronquiolitis puede estar provocada por el virus sincitial respiratorio o por un virus paragripal. A la inversa, un mismo virus puede dar lugar a síntomas diferentes en personas distintas. Por ejemplo, el virus de la gripe puede provocar una infección moderada de las vías respiratorias superiores en un sujeto y una neumonía potencialmente mortal en otro.

Muchas infecciones víricas empiezan en la bucofaringe o las vías respiratorias, infectan los pulmones y se diseminan sin provocar síntomas significativos. El virus varicela zóster (VVZ) y el virus del sarampión inician la infección en los pulmones y pueden causar neumonía, pero generalmente producen infecciones sistémicas que dan lugar a un exantema. Otros virus que establecen una infección primaria en la bucofaringe o las vías respiratorias y luego progresan a otras localizaciones son los virus de la rubéola y el sarampión, los enterovirus y algunos virus herpes humanos, como el virus herpes simple (VHS), el virus de Epstein-Barr (VEB), el citomegalovírus (CMV) y el virus herpes humano 6 (VHH6).

Los síntomas y la gravedad de la enfermedad vírica respiratoria dependen de la naturaleza del virus, el lugar de la infección (vías respiratorias superiores o inferiores) y el estado inmunitario y la edad del individuo. Otros trastornos, como la fibrosis quística y el tabaquismo, que comprometen las barreras ciliadas y mucoepiteliales frente a la infección, aumentan el riesgo de padecer una enfermedad grave.

La faringitis y la afectación bucal son presentaciones víricas habituales. La mayoría de los enterovirus infectan la bucofaringe y posteriormente se diseminan por viremia a otros tejidos diana. Por ejemplo, algunos síntomas como faringitis de presentación aguda, fiebre y lesiones vesiculares bucales son característicos de las infecciones por el virus Coxsackie A (herpangina y enfermedad de manos, pies y boca), y de algunas provocadas por el virus Coxsackie B y echovirus. Los

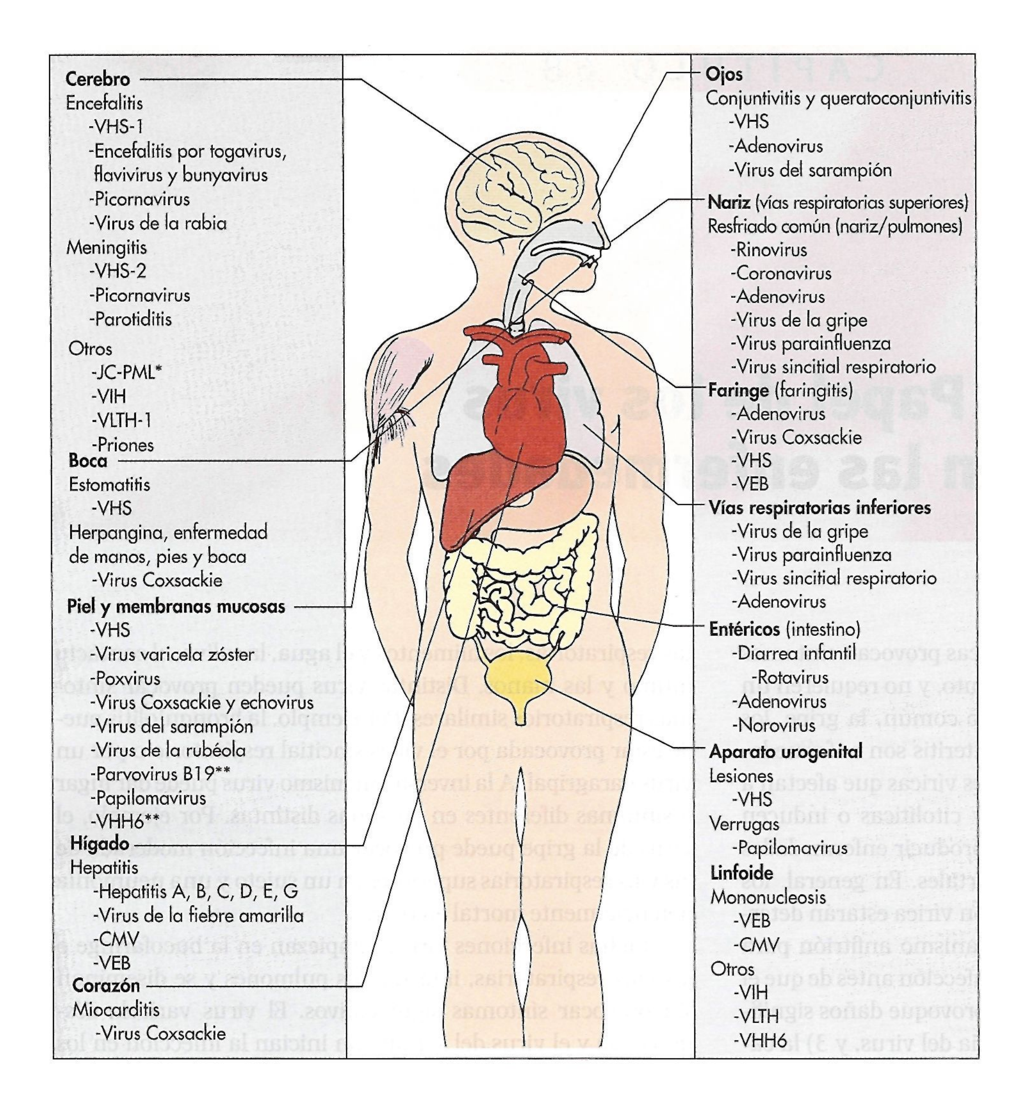


FIGURA 68-1. Principales tejidos diana de las enfermedades víricas. (*) indica leucoencefalopatía multifocal progresiva. La infección por virus marcados con (**) provoca un exantema de origen inmunitario.

adenovirus y las fases iniciales de la infección por el VEB se caracterizan por odinofagia y amigdalitis con membrana exhudativa; después el VEB infecta los linfocitos B para provocar una mononucleosis infecciosa. El VHS provoca infecciones primarias locales de la mucosa bucal y la cara (gingivostomatitis), para después provocar una infección neuronal latente que puede recurrir en forma de un herpes labial (calentura, herpes febril). El VHS también es una causa común de faringitis. Las lesiones vesiculares de la mucosa bucal (manchas de Koplik) son una de las primeras características que permiten establecer el diagnóstico de la infección por el virus del sarampión.

A pesar de que las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores, como la faringitis y el resfriado común, acostumbran a ser benignas, continúan siendo responsables de, al menos, el 50% del absentismo escolar y laboral. Los rinovirus y los coronavirus son la causa principal de las infecciones de las vías respiratorias superiores. Los síntomas típicos del resfriado común consisten en secreción nasal (rinitis) seguida de congestión, tos, estornudos, conjuntivitis, cefalea y odinofagia. Otras causas del resfriado común y la faringitis pueden ser tipos específicos de echovirus, virus Coxsackie, adenovirus, el virus de la gripe, el paragripal y el virus sincitial respiratorio.

La **amigdalitis,** la **laringitis y** la **laringotraqueobronquitis (crup)** pueden acompañar a algunas infecciones de las vías respiratorias. Los virus VHS y Coxsackie A también pueden afectar a las amígdalas, aunque con lesiones vesiculares. Las laringitis (adultos) y las laringotraqueobronquitis (niños) están provocadas por las respuestas inflamatorias a la infección vírica que hacen que la úáquea se estreche por debajo de las cuerdas vocales (zona subglótica). Este estrechamiento provoca afonía, una tos seca perruna y riesgo de obstrucción de las vías respiratorias y ahogamiento, especialmente en los niños pequeños. Los niños infectados con el virus paragripal son los que corren mayor riesgo de padecer laringotraqueobronquitis.

Las infecciones víricas de las vías respiratorias inferiores también provocan enfermedades más graves. Los síntomas de estas infecciones incluyen bronquiolitis (inflamación de los bronquiolos), neumonía y otras enfermedades similares. Los virus paragripal y sincitial respiratorio constituyen problemas muy importantes para los lactantes y los niños, pero en los adultos solamente provocan infecciones asintomáticas o similares

TABLA 68-1. Enfermedades bucales y respiratorias

Enfermedad	Agente etiológico
Resfriado común (incluida faringitis)	Rinovirus* Coronavirus* Virus de la gripe Virus parainfluenza Virus sincitial respiratorio Metaneumovirus Adenovirus Enterovirus
Faringitis	Virus herpes simple Virus Epstein-Barr Adenovirus* Virus Coxsackie A* (herpangina y enfermedad de manos, pies y boca) y otros enterovirus
Laringotraqueobronquitis, tonsilitis, laringitis- y bronquitis (niños de menos de 2 años)	Virus parainfluenza 1* Virus parainfluenza 2 Virus de la gripe Adenovirus Virus Epstein-Barr
Bronquiolitis	Virus sincitial respiratorio* (lactantes) Metaneumovirus Virus parainfluenza 3* (lactantes y niños) Virus parainfluenza 1 y 2
Neumonía	Virus sincitial respiratorio* (lactantes) Metaneumovirus Virus parainfluenza* (lactantes) Virus de la gripe* Adenovirus Virus varicela zóster (infección primaria de adultos o pacientes ¡nmunodeprimidos) Citomegalovirus (infección de pacientes ¡nmunodeprimidos) Sarampión

*Agentes etiológicos más habituales.

a un resfriado común. Las infecciones por el virus paragripal 3, y especialmente por el virus sincitial respiratorio, son una causa muy importante de neumonía o bronquiolitis potencialmente mortales en lactantes de menos de 6 meses. Las infecciones por estos virus no confieren inmunidad de por vida.

Es probable que el virus de la gripe sea el mejor conocido y el más temido de los virus respiratorios comunes, y la introducción anual de nuevas cepas de virus garantiza la presencia de víctimas inmunológicamente vírgenes. Los niños son siempre vulnerables a las nuevas cepas del virus, mientras que las personas adultas se pueden haber inmunizado durante un brote anterior de la cepa anual. A pesar de este tipo de inmunización, los ancianos son especialmente sensibles a las nuevas cepas del virus, dado que podrían ser incapaces de elaborar una respuesta inmunitaria primaria suficiente frente a la nueva cepa del virus de la gripe, o bien de reparar el daño tisular provocado por la enfermedad. Otros posibles agentes víricos de neumonía son los adenovirus, los paramixovirus y las infecciones primarias por el VVZ en los adultos.

CUADRO 68-1. Virus gastrointestinales

Lactantes:
Rotavirus A*
Adenovirus 40, 41
Virus Coxsackie A24

Lactantes, niños y adultos:
Virus de Norwalk
Calicivirus
Astrovirus
Rotavirus B (brotes en China)
Reovirus

*Causa más frecuente.

SÍNTOMAS GRIPALES Y SISTÉMICOS

Muchas infecciones víricas provocan **síntomas gripales** típicos (fiebre, malestar, anorexia, cefalea y dolores corporales en general), efectos secundarios debidos a la respuesta del organismo anfitrión a la infección. Durante la fase virémica, muchos virus inducen la secreción de interferón y citocinas. Además de los virus respiratorios, los síntomas gripales también pueden acompañar a infecciones provocadas por virus de la arboencefalitis, VHS 2 (VHS-2) y otros virus.

La **artritis y otras enfermedades inflamatorias** pueden ser consecuencia de respuestas de hipersensibilidad inmunitaria inducidas por la infección o por inmunocomplejos que contienen el antígeno vírico. Por ejemplo, la infección por parvovirus B19 de los adultos, el virus de la rubéola y por otros togavirus provoca artritis. La enfermedad por inmunocomplejos asociada a la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) puede provocar diversas presentaciones, como artritis y nefritis.

INFECCIONES DELTUBO DIGESTIVO

Las infecciones del tubo digestivo pueden originar gastroenteritis, vómitos y diarrea, o bien ninguna sintomatología (cuadro 68-1). El virus de Norwalk, los calicivirus, los astrovirus, los adenovirus, los reovirus y los rotavirus infectan el intestino delgado, pero no el colon, dañando el revestimiento epitelial y las vellosidades de absorción. Esta lesión provoca la hipoabsorción del agua y un desequilibrio electrolítico. La diarrea resultante en niños mayores y adultos generalmente es de resolución espontánea y se puede tratar con rehidratación y restitución del equilibrio electrolítico. Estos virus, especialmente los rotavirus, son un problema muy importante para adultos y niños de regiones en las cuales hay sequía y hambrunas.

La gastroenteritis vírica tiene un efecto más grave sobre los lactantes, los cuales pueden necesitar hospitalización. La magnitud del daño tisular y la consiguiente pérdida de líquidos y electrólitos es el problema más significativo en los lactantes. Los rotavirus y los adenovirus de los serotipos 40 y 41 constituyen las causas principales de la gastroenteritis infantil.

La transmisión por vía feco-oral de los virus entéricos se ve favorecida por la higiene deficiente, siendo especialmente prevalente en las guarderías. Los brotes de virus de Norwalk y calicivirus que afectan a los niños de mayor edad y adultos generalmente están relacionados con una fuente común de alimentos o agua contaminadas. Normalmente en los pacientes infectados por el virus de Norwalk y diversos rotavirus suelen aparecer vómitos y diarreas. A pesar de que los enterovirus (picornavirus) se transmiten por vía feco-oral, suelen producir síntomas gastrointestinales muy leves o incluso ninguna sintomatología. En lugar de eso, estos virus provocan una viremia, alcanzan los órganos diana y entonces provocan enfermedad clínica.

EXANTEMAS Y FIEBRES HEMORRÁGICAS

Las enfermedades cutáneas producidas por los virus (tabla 68-2) pueden ser consecuencia de una infección a través de la mucosa o de pequeños cortes o abrasiones en la piel (VHS), una infección secundaria tras el establecimiento de una viremia (VVZ y viruela) o el resultado de una respuesta inflamatoria elaborada frente a los antígenos víricos (parvovirus BL9). Los distintos tipos de erupciones víricas son maculopapulosa, vesiculares, nodular y hemorrágica. Las **máculas** son manchas planas y coloreadas. Las **pápulas** son zonas de la piel ligeramente elevadas que pueden aparecer debido a la respuesta inmunitaria o inflamatoria en mayor medida que a un efecto directo del virus. Los **nodulos** también son zonas de la piel elevadas, aunque de mayor extensión. Las **lesiones vesiculares** son pequeñas ampollas, que muy probablemente contienen el virus. Los papilomavirus provocan verrugas, y el virus del molusco contagioso origina una proliferación similar a una verruga (nodulos) al estimular el crecimiento de las células de la piel.

Los exantemas clásicos de la infancia son la roséola infantil (exantema súbito [VHH6]), la quinta infección (eritema infeccioso [parvovirus B19]) y, en los niños no vacunados, la varicela, el sarampión y la rubéola. El exantema aparece tras la viremia y va acompañado de fiebre. Los exantemas también pueden deberse a infecciones por enterovirus, el virus del dengue y flavivirus o alfavirus. Ocasionalmente también se observan en pacientes con mononucleosis infecciosa.

El virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, el virus Ebola, el virus de la fiebre de Lasa, el virus Sin Nombre y otros virus de fiebres hemorrágicas provocan viremia e infectan el revestimiento celular endotelial vascular, probablemente comprometiendo la estructura de los vasos sanguíneos. La citólisis inmunitaria o vírica puede provocar una mayor permeabilidad o la rotura del vaso, para dar lugar a un exantema hemorrágico con petequias (hemorragias puntiformes bajo la piel) y equimosis (hematomas masivos), así como hemorragias internas, pérdida de electrólitos y *shock.*

TABLA 68-2. Exantemas víricos

Cuadro clínico	Agente etiológico
Exantema	
Rubéola	Virus de la rubéola
Sarampión	Virus del sarampión
Roséola infantil	Herpes virus humano 6
Eritema infeccioso	Parvovirus humano B19
Exantema de Boston	Echovirus 16
Mononucleosis infecciosa	Virus Epstein-Barr, citomegalovirus
Vesículas	
Herpes oral o genital	Virus herpes simple*
Varicela/zona	Virus varicela zóster*
Herpangina y enfermedad de las manos, pies y boca	Virus *Coxsackie* A*
Papilomas	
Verrugas	Papilomavirus*
Moluscos	Virus del molusco contagioso

INFECCIONES OCULARES

Las infecciones oculares pueden ser el resultado del contacto directo con un virus o de una diseminación por viremia (cuadro 68-2). Una característica habitual de muchas infecciones infantiles es la conjuntivitis (enrojecimiento de ojos), y también es característica de las infecciones provocadas por serotipos específicos de adenovirus (3, 4a y 7), el virus del sarampión y el virus de la rubéola. La queratoconjuntivitis asociada a los adenovirus (8,19 a y 3 7), el VHS o el VVZ afecta a la córnea y puede provocar daños graves. El enterovirus tipo 70 y el virus Coxsackie A24 pueden provocar conjuntivitis hemorrágica aguda. Las cataratas constituyen una característica típica de los recién nacidos con síndrome congénito de rubéola. En los recién nacidos con una infección por CMV suele haber coriorretinitis (congénita), al igual que en las personas inmunodeprimidas (p. ej., los aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]).

INFECCIONES DE ÓRGANOS Y TEJIDOS

La infección de los órganos principales puede dar lugar a una enfermedad significativa o puede originar una mayor diseminación o secreción del virus (véase cuadro 68-2). Los síntomas pueden ser debidos a las lesiones tisulares o a las respuestas inflamatorias.

El hígado es el objetivo principal de muchos virus, que llegan a él por viremia o bien a través del sistema de fagocitos mononucleares (reticuloendotelial). El hígado actúa como

CUADRO 68-2. Infecciones de órganos y tejidos

Hígado:
Virus de las hepatitis A*, B*, C*. G, D y E
Virus de la fiebre amarilla
Virus de Epstein-Barr
Hepatitis del recién nacido o pacientes inmunodeprimidos:
Citomegalovirus
Virus herpes simple
Virus varicela zóster
Virus de la rubéola (síndrome de rubéola congénita)

Corazón:
Virus Coxsackie **B**

Riñon:
Citomegalovirus

Musculatura:
Virus Coxsackie B (pleurodinia)

Glándulas:
Citomegalovirus
Virus de la parotiditis

Ojo:
Virus herpes simple
Adenovirus*
Virus del sarampión
Virus de la rubéola
Enterovirus 70
Virus Coxsackie A24

*Causa más frecuente.

fuente de viremia secundaria, aunque también puede ser dañado por la infección. Las infecciones provocadas por los virus de las hepatitis A, B, C, G, D y E y de la fiebre amarilla pueden causar síntomas típicos de hepatitis, y a menudo van asociados a una mononucleosis infecciosa por el VEB e infecciones por el CMV. El hígado también es un objetivo importante de la infección diseminada del VHS en los recién nacidos y lactantes.

El corazón y otros músculos también son vulnerables a la infección vírica y a la formación de lesiones. El virus Coxsackie puede provocar miocarditis o pericarditis en recién nacidos, niños y adultos. El virus Coxsackie B puede infectar la musculatura y provocar pleurodinia (enfermedad de Bornholm). Otros virus (p. ej., virus de la gripe, CMV) también pueden infectar el corazón.

La infección de las glándulas secretoras, los órganos sexuales accesorios y las glándulas mamarias provoca la diseminación contagiosa del CMV La respuesta inflamatoria a la infección, como sucede en las **paperas** (parotiditis, orquitis), puede ser la causa de los síntomas. Uno de los problemas de los **individuos** inmunodeprimidos es la infección renal por CMV y su reactivación, y una de las principales razones de la insuficiencia renal postrasplante.

CUADRO 68-3. Infecciones del sistema nervioso central

Meningitis:
Enterovirus
Echovirus
Virus Coxsackie*
Poliovirus
Virus herpes simple 2
Adenovirus
Virus de la parotiditis
Virus de la coriomeningitis linforitaria
Virus de Epstein-Barr
Virus de la arboencefalitis

Parálisis:
Poliovirus
Enterovirus 70 y 71
Virus Coxsackie A7

Encefalitis:
Virus herpes simple 1*
Virus varicela zóster
Virus de la arboencefalitis*
Virus de la rabia
Virus *coxsackie* A y B
Poliovirus

Encefalitis postinfecciosas (inmunomediadas):
Virus del sarampión
Virus de la parotiditis
Virus de la rubéola
Virus varicela zóster
Virus de la gripe

Otros:
Virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [en personas ¡nmunodeprimidasD
Variante de sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda)
Prion (encefalopatías)
Virus de la inmunodeficiencia humana (demencia del SIDA [síndrome de inmunodeficiencia adquirida])
Virus linfotropo de los linfocitos T humanos 1 (paraparesia tropical espástica)

*Causa más frecuente.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las infecciones víricas del cerebro y del SNC pueden causar las enfermedades víricas más graves debido a la importancia del SNC y su limitada capacidad para reparar los daños sufridos (cuadro 68-3). Los daños tisulares suelen deberse a una combinación de patogenia vírica e inmunopatogenia. **Sin** embargo, la mayoría de las infecciones víricas neurotropas no provoca ninguna enfermedad, ya que el virus no alcanza el cerebro o no produce la suficiente cantidad de daño tisular como para producir síntomas.

El virus se puede diseminar hasta el SNC a través de la sangre (arbovirus) o los macrófagos (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]); puede diseminarse a partir de la infección periférica de las neuronas (olfatorias) o bien puede

afectar en primer lugar a la piel (VHS) o a la musculatura (poliomielitis, rabia) y luego progresar hasta las neuronas que las inervan. El virus puede tener predilección por determinadas regiones cerebrales. Por ejemplo, el lóbulo temporal es el objetivo de la encefalitis del VHS, el asta de Ammon es el objetivo del virus de la rabia y el asta anterior de la médula espinal y las neuronas motoras.

Las infecciones víricas del SNC suelen diferenciarse de las infecciones bacterianas debido a la presencia de linfocitos mononucleares, un número reducido de leucocitos polimorfonucleares y concentraciones normales o ligeramente reducidas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo. La detección por inmunoanálisis del antígeno específico, la detección del genoma vírico o ARN mensajero mediante la reacción en cadena de la polimerasa o el aislamiento del virus a partir de líquido cefalorraquídeo o muestras de biopsia confirman el diagnóstico e identifican el agente vírico. La estación del año también facilita el diagnóstico puesto que las enfermedades por enterovirus y arbovirus acostumbran a aparecer durante el verano, mientras que la encefalitis por el VHS y otros síndromes víricos pueden registrarse en cualquier época del año.

La **meningitis aséptica** está provocada por una inflamación de las meninges que envuelven el cerebro y la médula espinal como respuesta a una infección por enterovirus (especialmente echovirus y virus Coxsackie), el VHS-2, el virus de la parotiditis o el virus de la coriomeningitis linfocitaria. La enfermedad acostumbra a ser de resolución espontánea y, a diferencia de las meningitis bacterianas, desaparece sin dejar secuelas, a menos que el virus acceda al cerebro infectando sus neuronas **(meningoencefalitis).** El virus llega hasta las meninges por viremia.

Una combinación de patogenia vírica e inmunopatogenia en el tejido cerebral y las neuronas provocan **encefalitis y mielitis,** que pueden ser mortales o provocar lesiones significativas con secuelas neurológicas permanentes. Entre las posibles causas de la encefalitis se encuentran el VHS, el VVZ, el virus de la rabia, el virus de la encefalitis de California, el virus del Nilo occidental, el virus de San Luis y el virus del sarampión. Los poliovirus y otros enterovirus originan enfermedades paralíticas (mielitis).

El VHS y el VVZ son ubicuos y acostumbran a provocar infecciones latentes asintomáticas del SNC, aunque también pueden provocar encefalitis. La mayoría de las infecciones por virus de la arboencefalitis provocan síntomas seudogripales en lugar de encefalitis. Antes de que se descubriera la vacuna del sarampión, la encefalitis postsarampión y la panencefalitis esclerosante subaguda eran secuelas poco frecuentes.

Otros síndromes neurológicos inducidos por los virus son la demencia asociada al VIH, la paraparesia espástica tropical asociada al virus linfotropo T humano de tipo 1 (VLTH-1), la leucoencefalopatía multifocal progresiva inducida por el papovavirus JC de las personas inmunodeprimidas y las encefalopatías espongiformes asociadas a priones (kuru, enfermedad de Jakob-Creutzfeldt y enfermedad de Gerstmann-Stráussler-Scheinker). La leucoencefalopatía multifocal progresiva y las encefalopatías espongiformes tienen períodos de incubación prolongados (virus lentos convencionales y no convencionales).

ENFERMEDADES HE MATO LÓGICAS

Los linfocitos y los macrófagos no toleran bien la replicación vírica, pero constituyen el objetivo de diversos virus que provocan infecciones persistentes. La replicación vírica transitoria del VEB, el VIH o el CMV provoca amplia respuesta de linfocitos T, lo que da lugar a **síndromes semejantes a la mononucleosis.** Además, las infecciones por CMV, el virus del sarampión y el VIH de los linfocitos T son inmunodepresoras. El VIH reduce el número de linfocitos CD4 cooperadores y de linfocitos T de hipersensibilidad retardada, comprometiendo aún más el sistema inmunitario. La infección por el VLTH-1 provoca un cuadro leve en el momento de producirse, pero mucho más adelante puede causar **leucemia de linfocitos T del adulto** o paraparesia tropical espástica (cuadro 68-4).

Los macrófagos y las células de la estirpe de los macrófagos pueden verse infectatas por muchos virus. Los macrófagos actúan como vehículos para la diseminación del virus por todo el organismo, ya que los virus se replican de forma ineficaz dentro de ellos y generalmente las células no sufren lisis a causa de la infección. Este proceso favorece las infecciones persistentes y crónicas. El macrófago es la principal célula diana del virus del dengue. Los anticuerpos no neutralizantes pueden estimular la captación del virus del dengue y el VIH hacia el interior de la célula mediante los receptores Fe. Los macrófagos y las células de la estirpe de los macrófagos infectados por el VIH constituyen un reservorio para el virus y le permiten llegar hasta el cerebro. Se cree que la demencia asociada al SIDA deriva de las acciones de los macrófagos y las células de la microglia infectadas por el VIH en el cerebro.

ENFERMEDADES VÍRICAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

La transmisión sexual es la principal vía de diseminación de los papilomavirus, el VHS, el CMV, el VIH, el VLTH-1, el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis D (VHD) (cuadro 68-5). Estos virus provocan infecciones crónicas, latentes y recurrentes, y la diseminación asintomática del virus a través del semen y las secreciones vaginales. Estas propiedades víricas estimulan su diseminación por una vía de transmisión que se usa con relativa poca frecuencia y que se puede evitar durante la fase sintomática de la enfermedad. El virus

CUADRO 68-4. Virus transmitidos a través de la sangre

Hepatitis B, C, G, D
Virus de ta inmunodeficiencia humana
Virus linfotropo de los linfocitos T humanos 1
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Virus de la encefalitis del Nilo occidental

CUADRO 68-5. Virus de transmisión sexual

Papilomavirus humanos 6, 11, 42
Papilomavirus humanos 16 y 18 (asociados al carcinoma cervical humano)
Virus herpes simple (predominantemente VHS-2)
Citomegalovirus
Virus de las hepatitis B, C y D
Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus linfotropo de los linfocitos T humanos 1

también se puede transmitir por vía neonatal o perinatal a los recién nacidos. Los papilomavirus y los VHS provocan infecciones primarias locales con una enfermedad recurrente en el mismo lugar. Las lesiones y la diseminación asintomática son las fuentes de la transmisión sexual y la transmisión perinatal al recién nacido. El CMV y el VIH llegan a la circulación sanguínea e infectan las células linfoides, mientras que los virus de la hepatitis se dirigen al hígado. El CMV, el VIH y los virus de la hepatitis están presentes en la sangre, el semen y las secreciones vaginales, las cuales pueden transmitir el virus a los compañeros sexuales y a los recién nacidos.

VIRUS TRANSMITIDOS POR TRANSFUSIÓN YTRASPLANTE

El VHB, el VHC, el VIH, el VLTH-1 y el CMV se transmiten a través de la sangre y los trasplantes de órganos. Estos virus también están presentes en el semen y, por tanto, pueden transmitirse por vía sexual. La naturaleza crónica de la infección, la secreción asintomática persistente del virus o la infección de los macrófagos y los linfocitos facilita la transmisión por estas vías. El virus de la encefalitis del Nilo occidental produce una viremia suficiente durante un período prolongado que ha hecho posible su diseminación por transfusión. El cribado de las donaciones de sangre con respecto a la presencia del VHB, el VHC, el VIH y el VLTH ha controlado la transmisión de estos virus en las transfusiones de sangre (cuadro 68-6). No se han desarrollado procedimientos a gran escala para cribar otros virus, por lo que sigue existiendo riesgo de diseminación del CMV por estas vías.

DISEMINACIÓN DE VIRUS A TRAVÉS DE ARTRÓPODOS Y ANIMALES

Muchos togavirus, flavivirus, bunyavirus y el reovirus responsable de la fiebre de las garrapatas de Colorado producen una viremia suficiente en aves u otros animales para permitir su adquisición por mosquitos o garrapatas y su ulterior transmisión al ser humano. Los arenavirus, los rabdovirus y los hantavirus se transmiten al ser humano a través de la saliva, la orina, las heces, o la mordedura de un animal infectado (tabla 68-3).

CUADRO 68-6. Cribado del suministro de sangre

Síndrome de la inmunodeficiencia humana
Hepatitis B
Hepatitis C ?
Virus linfotropo de los linfocitos T humanos tipos 1 y 2
Virus de la encefalitis del Nilo occidental*
Sífilis

* Ensayo que comenzó en 2003 con 6 millones de unidades y 818 unidades positivas cuyo uso se descartó.

TABLA 68-3. Arbovirusyzoonosis

Virus	Familia	Reservorio/Vector
Encefalitis equina oriental	Toga	Aves/mosquito Aedes
Encefalitis equina occidental	Toga	Aves/mosquito Culex
Encefalitis del Nilo occidental	Flavi	Aves/mosquito Culex
Encefalitis de San Luis	Flavi	Aves/mosquito Culex
Encefalitis de California	Bunya	Mamíferos de pequeño tamaño/ mosquito Aedes
Encefalitis de La Crosse	Bunya	Mamíferos de pequeño tamaño/ mosquito Aedes
Fiebre amarilla	Flavi	Aves/mosquito Aedes
Dengue	Flavi	Mosquito
Fiebre de las garrapatas de Colorado	Reo	Garrapata
Coriomeningitis linfocítica	Arena	Mamíferos de pequeño tamaño
Fiebre de Lassa	Arena	Rata
Virus Sin Nombre	Hanta	Ratón ciervo
Ébola	Tipo	Desconocido
Rabia	Rhabdo	Murciélagos, zorros, mapaches, etc.

SÍNDROMES DE POSIBLE ETIOLOGÍA VÍRICA

Existen varias enfermedades que producen síntomas, tienen características epidemiológicas o de otro tipo que remedan las propias de una infección vírica o pueden ser secuelas de infecciones víricas (p. ej., respuestas inflamatorias a una infección vírica persistente). Entre ellas, se incluye la **esclerosis múltiple,** la **enfermedad de Kawasaki,** la **artritis,** la **diabetes y** el **síndrome de fatiga crónica.**

infecciones crónicas y potencfetaente oncógenas

Las infecciones crónicas se producen cuando el sistema inmunitario tiene dificultades para eliminar la infección. Los virus de ADN (excepto los parvovirus y los poxvirus) y los retrovirus provocan infecciones latentes con posibilidad de recurrencia. El CMV y otros herpesvirus, los virus de las hepatitis B, C, G y D, y los retrovirus provocan infecciones productivas crónicas.

El VHB, el VHC, el VEB, el VHH-8, los papilomavirus y el VLTH-1 están relacionados con el **cáncer en el ser humano.** El VEB, los papilomavirus y el VLTH-1 pueden inmortalizar las células; tras la inmortalización, los cofactores, las anomalías cromosómicas o ambos permiten la proliferación de. clones de células que contienen virus para dar lugar a una neoplasia. Normalmente, el VEB provoca mononucleosis infecciosa, pero también se ha asociado al linfoma africano de Burkitt, al linfoma de Hodgkin y al carcinoma nasofaríngeo; el VLTH-1 está relacionado con la leucemia humana de linfocitos T del adulto. Muchos papilomavirus inducen una hiperplasia simple, caracterizada por el desarrollo de una verruga; sin embargo, otras cepas de papilomavirus se han relacionado con determinadas neoplasias en el ser humano (p. ej., los tipos 16 y 18, asociados al carcinoma cervical). En el hígado, la acción vírica directa o la lesión celular crónica y el proceso de reparación del hígado infectado por un VHB o un VHC pueden desencadenar un fenómeno de tumorogenia que conduzca a la formación de un carcinoma hepatocelular. El VHS-2 se ha relacionado con el carcinoma cervical humano, y es muy probable que actúe como cofactor. En los sujetos con SIDA, los pacientes sometidos a quimioterapia contra el cáncer o los receptores de trasplantes la inmunodepresión también favorece la aparición del linfoma del VEB. La infección por VHH-8 produce un gran número citocinas que estimulan la proliferación celular, la cual puede progresar hasta el sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA.

El desarrollo de un programa mundial de vacunación frente al VHB no solamente reduciría la diseminación de la hepatitis vírica, sino que impediría la aparición del carcinoma hepatocelular primario. El desarrollo de una vacuna frente al VEB y los papilomavirus también reduciría la incidencia de las neoplasias asociadas a estos patógenos víricos.

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes con **inmunidad celular deficiente** generalmente son más vulnerables frente a la infección por los virus encapsulados (especialmente los virus herpes, el virus del sarampión e, incluso, el virus de la vaccinia utilizado en las vacunas frente a la viruela) y a recurrencias de infecciones por virus latentes (virus herpes y papovavirus). Las deficiencias graves de linfocitos T también afectan a la respuesta humoral frente al virus. Las inmunodeficiencias celulares pueden ser congénitas o adquiridas. Pueden deberse a anomalías genéticas (p. ej., la enfermedad de Duncan, el síndrome de DiGeorge, el síndrome de Wiskott-Aldrich), leucemia o linfoma, infecciones (p. ej., SIDA) o tratamiento inmunosupresor.

Los virus provocan cuadros atípicos o más graves en personas inmunodeprimidas. Por ejemplo, las infecciones por virus herpes *(VES,* CMV WZ), que normalmente son benignas y localizadas, pueden progresar localmente o pueden diseminarse y provocar infecciones viscerales y neurológicas potencialmente mortales. Una infección de sarampión puede provocar una neumonía de células gigantes (sincitial) en lugar del exantema característico.

Los individuos con deficiencia de inmunoglobulina A o hipogammaglobulinemia (deficiencia humoral) tienen más problemas con los virus respiratorios y gastrointestinales. Los individuos con hipogammaglobulinemia tienen mayor probabilidad de padecer una enfermedad significativa tras la infección por virus que progresan por viremia, incluida la vacuna viva de la polio, los echovirus y el VVZ.

infecciones congénitas, neonatales y perinatales

El desarrollo y el crecimiento del feto constituye un proceso tan ordenado y rápido que una infección vírica puede dañar o impedir la adecuada formación de tejidos importantes, provocando un aborto o la aparición de anomalías congénitas. La infección puede tener lugar en el útero (prenatal; p. ej., virus de la rubéola, parvovirus, virus B19, CMV, VIH), durante el tránsito por el canal del parto (neonatal; p. ej., VHS-2, VHB, CMV) o poco después del nacimiento (posnatal; p. ej., VIH, CMV, VHB, VHS, virus Coxsackie B, echovirus).

Los recién nacidos dependen de la inmunidad de la madre para protegerse frente a las infecciones víricas. Reciben anticuerpos a través de la placenta y, posteriormente, de la leche materna. Este tipo de inmunidad pasiva puede permanecer efectiva durante un período comprendido entre 6 meses y 1 año después del nacimiento. Los anticuerpos maternos pueden: 1) proteger al feto frente a la diseminación del virus durante una viremia (p. ej., rubéola, B19); 2) conferir protección frente a numerosas infecciones víricas de los sistemas entérico y res-

piratorio, y 3) reducir la gravedad de otras enfermedades víricas con posterioridad al nacimiento. En cualquier caso, puesto que en el momento de nacer el sistema inmunitario celular aún no está maduro, los recién nacidos son vulnerables a los virus que se transmiten de una célula a otra (p. ej., VHS, VVZ, CMV, VIH).

El virus de la rubéola y el CMV son ejemplos de **virus teratógenos** que pueden provocar una infección congénita y anomalías congénitas graves. La infección por el VIH que se adquiere *in útero o* a través de la leche materna inicia una infección crónica que provoca linfadenopatía, falta de crecimiento o encefalopatía durante los 2 años siguientes al nacimiento. El VHS puede adquirirse durante el paso a través de un canal del parto infectado y provocar enfermedad diseminada potencialmente mortal. La infección nosocomial de los recién nacidos puede dar lugar a un desenlace similar. La infección por parvovirus B19 en el útero puede provocar un aborto espontáneo.

Control de infecciones

En los hospitales y las instituciones de asistencia sanitaria es esencial el control de las infecciones. La diseminación de los virus es la más difícil de evitar. La diseminación vírica se puede controlar de las siguientes formas:

1. Limitando los contactos personales con las fuentes de infección (p. ej., llevando guantes, mascarilla, gafas y aplicando cuarentenas).
2. Mejorando la higiene, la sanidad y la desinfección.
3. Asegurándose de que todo el personal está vacunado frente a las enfermedades habituales.
4. Educando a todo el personal sobre los puntos 1, 2 y 3 y en las formas de reducir los comportamientos de riesgo.

Los métodos de desinfección son distintos para cada virus y dependen de su estructura. La mayoría de los virus se inactiva con etanol al 70%, lejía clorada al 15%, glutaraldehído al 2%, formaldehído al 4% o un proceso de autoclavado (como se describe en las «Normas para la prevención de la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana y del virus de la hepatitis B para trabajadores sanitarios y cuerpos de seguridad», editado en 1989 por los *Centersfor Disease Control and Prevention* [CDC] estadounidenses). La mayoría de los virus con envoltura no requiere un tratamiento tan riguroso ya que se inactivan con jabón y detergentes. También existen otros medios de desinfección.

Para manipular sangre humana se necesitan precauciones especiales «universales»; es decir, siempre se debe suponer que la sangre puede estar contaminada por el VIH o el VHB y se debe manipular con precaución. Además de estos procedimientos, se deben adoptar precauciones especiales con las agujas hipodérmicas y el instrumental quirúrgico contaminados con sangre con el fin de evitar pinchazos y cortes. Los CDC disponen de directrices específicas.

El control de un brote normalmente requiere la identificación del origen o el reservorio del virus, seguida de la limpieza, cuarentena, vacunación o una combinación de estas medidas. El primer paso para controlar un brote de gastroenteritis o hepatitis A es la identificación de los alimentos, el agua o posiblemente el centro infantil que constituye la fuente del brote.

Los programas de formación pueden favorecer el cumplimiento de los programas de inmunización y ayudar a la gente a cambiar los estilos de vida relacionados con la transmisión vírica. Estos programas han tenido un impacto muy significativo en la reducción de la prevalencia de las enfermedades que se pueden prevenir por medio de la vacunación, como la viruela, la polio, el sarampión, la parotiditis y la rubéola. Se espera que los programas de formación también ayuden a favorecer cambios en los estilos de vida y hábitos que limiten la diseminación del VHB y el VIH transmitidos a través de la sangre y por vía sexual.

PREGUNTAS

1. ¿Qué procedimientos de desinfección son suficientes para inactivar los siguientes virus; VHA, VHB, VHS y rinovirus?
2. ¿Qué precauciones deben tomar los trabajadores sanitarios para protegerse de las infecciones con los siguientes virus: VHB, virus de la gripe A, VHS (panadizo) yVIH?
3. ¿Qué factores predisponentes exacerbarían una infección con un virus de la gripe A?, ¿VVZ?, ¿un rotavirus?
4. Describa y compare la naturaleza y el mecanismo del desarrollo del exantema asociado al virus del sarampión, el VVZ, el VHS (primario y recurrente) y el virus de la fiebre amarilla.
5. Un receptor de un trasplante de riñon sometido a tratamiento inmunosupresor tiene un linfoma que remite como respuesta a una reducción del tratamiento inmunosupresor. Se observa que las células del linfoma contienen VEB. ¿Cómo puede haberse introducido el VEB en este linfoma? ¿Por qué remite el linfoma como en respuesta a la reducción del tratamiento inmunosupresor? Durante el tratamiento inmunosupresor, ¿ante qué otras infecciones víricas sería mayor el riesgo de este paciente?

Bibliografía

Belshe RB, editor: *Textbook of human virology*, ed 2, St Louis, 1991,Mosby.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases*, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.

Ellner PD, Neu HC: *Understanding infectious disease*, St Louis, 1992, Mosby.

Emond RTD, Rowland HAK, Welsby P: *Colour atlas of infectious diseases*, ed 4, London, 2003, Mosby Ltd.

Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL: *Krugman's infectious diseases of children,* ed 11, StLouis, 2004, Mosby.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious diseases,* ed 2, Philadelphia, 1997, WB Saunders.

Guidelines for prevention of transmission of human immimo-deflciency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38 (suppl6):l-37, 1989.

Hart CA, Broadhead RL: *Color atlas of pediatric infectious diseases,* StLouis, 1992, Mosby.

Haukenes G, Haaheim LR, Pattison JR: *A practical guide to clinical virology,* New York, 1989, John Wiley & Sons.

Knipe DM, Howley PM, editors: *Fields virology,* ed 4, New York, 2001, Lippincott-Williams and Wilkins.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors: *Principies andpractice of infectious diseases,* ed 6,Philadelphia, 2005, ChurchillLivingstone.

Mims CA, White DO: *Viral pathogenesis and immunology,* Cambridge, Mass, 1984, Blackwell.

Shulman ST et al: *The biologic and clinical basis of infectious diseases,* ed 5, Philadelphia, 1997, WB Saunders.

White DO, Fenner FJ: *Medical virology,* ed 4, Orlando, Fla, 1994 Academic.

Pagina web

All the virology on the Worldwide Web and specific virases Available at http://www.virology.net/

SECCIÓN VI

Micología



Patogenia de las micosis

Aunque los conocimientos acerca de los fundamentos moleculares y genéticos de las patogenias bacteriana y viral son muy extensos, los datos relativos a la patogenia de las infecciones causadas por hongos son limitados. Un número relativamente pequeño de hongos es lo suficientemente virulento para ser considerado como **patógenos primarios** (tabla 69-1). Los patógenos primarios son capaces de iniciar una infección en un anfitrión normal aparentemente inmunocompetente. Pueden también colonizar el organismo anfitrión, encontrar un nicho ecológico adecuado con abundantes sustratos para evitar o alterar los mecanismos normales de defensa, y posteriormente multiplicarse en el mismo. Entre los patógenos fúngicos primarios conocidos se encuentran cuatro ascomicetos, los patógenos dimórficos endémicos *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* (y *Coccidioides posadasií), Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasilíensis.* Cada uno de ellos posee posibles factores de virulencia que le permiten atravesar las defensas del organismo anfitrión que habitualmente impiden la invasión por otros microorganismos (véase tabla 69-1). Cuando una persona inhala un gran número de conidias de cualquiera de estas cuatro especies, incluso en el caso de un sujeto sano inmunocompetente, suele contraer la infección y en él tienen lugar procesos de colonización, invasión hística y diseminación sistémica del patógeno. Al igual que la mayoría de los patógenos microbianos primarios, estos hongos actúan también como **patógenos oportunistas,** ya que las variantes de mayor gravedad de cada micosis se observan más a menudo en sujetos con deficiencias a nivel de sus defensas inmunitarias innatas y/o adquiridas.

Normalmente, los individuos sanos inmunocompetentes muestran una notable resistencia innata a las micosis, a pesar de verse expuestos de manera constante a las formas infecciosas de varios hongos presentes en la flora comensal normal (endógenos) o su entorno natural (exógenos). Los patógenos fúngicos oportunistas, como el género *Candida, Cryptococcus neoformans* y el género *Aspergillus,* tan sólo producen una infección en los individuos con alteraciones en las barreras protectoras de la piel y las membranas mucosas o bien deficiencias del sistema inmunitario que les permiten atravesarlas, y colonizar y reproducirse en el anfitrión. No obstante, incluso en el caso de estos patógenos oportunistas, algunos factores asociados al microorganismo, pero no al organismo anfitrión, influyen en la capacidad del hongo de causar enfermedad (véase tabla 69-1).

Patógenos fúngicos primarios

Los patógenos fúngicos primarios producen infecciones respiratorias, si bien ninguno de ellos actúa como parásito obligado. Cada hongo posee una **fase sapróbica** que se caracteriza por la formación de hifas tabicadas, las cuales suelen encontrarse en el suelo o materia vegetal en descomposición y producen las células infecciosas trasportadas por el aire. De igual modo, la **fase parasitaria** de cada hongo se adapta al crecimiento a 3 7 °C y es capaz de reproducirse asexualmente en el nicho ambiental alternativo que supone la mucosa respiratoria del organismo anfitrión (véase figura 74-1). Esta capacidad de desarrollarse en formas morfológicas alternativas (dimorfismo) representa una de las características especiales (factores de virulencia) que permiten a estos hongos superar las condiciones ambientales hostiles imperantes en el anfitrión (véase tabla 69-1).

Blastomyces dermatitidis

Al igual que otros patógenos fúngicos dimórficos endémicos, *B. dermatitidis* provoca una infección respiratoria de resolución espontánea (véase capítulo 74). Sin embargo, la blastomicosis se distingue de las restantes micosis sistémicas por la

TABLA 69-1. Características de los patógenos fúngicos primarios y oportunistas

Microorganismo/ Fase de desarrollo	Habitat/Infección	Patogenia	Posibles factores de virulencia	Formas clínicas de la micosis
Patógenos primarios				
Blastomyces dermatitidis Fase sapróbica • Micelio tabicado y conidias Fase parasitaria • Levadura de gemación de base ancha de gran tamaño	Habitat sapróbico • Suelo y residuos orgánicos • Área endémica: sudeste de EE.UU. y valle del río Misisipí (Ohio) Mecanismo de infección • Inhalación de las conidias	Las conidias inhaladas se transforman en levaduras; la invasión localizada del organismo anfitrión por estas provoca una reacción inflamatoria; la levadura impide su reconocimiento por los macrófagos y se disemina por vía hematógena	• Proliferación a 37 °C • Dimorfismo térmico • Modulación de las interacciones entre sistema inmunitario y levadura • Generación de respuesta Th2 • Liberación de WI-l	• Blastomicosis pulmonar primaria • Blastomicosis pulmonar crónica • Blastomicosis diseminada — Cutánea — Hueso, aparato genitourinario y cerebro
Coccidioides immitis (posadasii) Fase sapróbica • Hifas tabicadas y artroconidias Fase parasitaria • Esférulas con endosporas	Habitat sapróbico • Suelo del desierto • Sudoeste de EE.UU., México, regiones de Centroamérica y Sudamérica Mecanismo de infección • Inhalación de las artroconidias • Inoculación percutánea (infrecuente)	Las artroconídias inhaladas alcanzan los alvéolos; se convierten en esférulas que dan lugar a endosporas, las cuales son fagocitadas y sobreviven; las esférulas de gran tamaño (60-100 ¡im) evitan la fagocitosis; el ambiente alcalino permite su supervivencia en el interior del fagolisosoma	• Proliferación a 37 °C • Dimorfismo térmico • Resistencia de las conidias a la destrucción fagocítica • Estimulación de respuesta Th2 ineficaz • Producción de ureasa • Producción de proteinasas extracelulares • Mimetismo molecular	• Infección pulmonar inicial • Coccidioidomicosis pulmonar crónica • Coccidioidomicosis diseminada — Meningitis — Hueso y articulaciones — Aparato genitourinario — Cutánea - Oftálm ca
Histoplasma capsulatum Fase sapróbica • Hifas tabicadas, microconidias y macroconidias tuberculadas Fase parasitaria • Levadura de gemación de pequeño tamaño y localización intracelular	Habitat sapróbico • Suelo rico en guano de ave/murciélago • Mitad oriental de EE.UU., casi toda Latinoamérica, regiones de Asia, Europa, Oriente Medio; la variante *duboisii* se detecta en África Mecanismo de infección • Inhalación de las conidias	Las conidias inhaladas se convierten en levaduras; las levaduras son ingeridas por los macrófagos; sobreviven y proliferan en el interior del fagolisosoma; algunas células en esta fase se mantienen latentes en el interior del macrófago, mientras que otras proliferan y destruyen a los macrófagos para liberar a su progenie	• Proliferación a 37 °C • Dimorfismo térmico • Supervivencia en macrófagos • Modulación del pH del fagosoma • Captación de hierro y calcio • Alteración de composición de pared celular	• Enfermedad pulmonar asintomática desde el punto de vista clínico y «diseminación críptica» • Histoplasmosis pulmonar aguda • Mediastinitis y pericarditis • Histoplasmosis pulmonar crónica — Mucocutánea — Diseminada
Paracoccídioides brasiliensis Fase sapróbica • Hifas tabicadas, conidias Fase parasitaria • Levadura con múltiples yemas	Habitat sapróbico • Suelo y vegetación • Centroamérica y Sudamérica Mecanismo de infección • Inhalación de las conidias	Las conidias inhaladas se transforman en grandes levaduras multipolares de gemación; son ingeridas, pero no destruidas, por los macrófagos; pueden permanecer en estado de latencia durante incluso 40 años; se diseminan a las mucosas oral y nasofaríngea	• Proliferación a 37 °C • Dimorfismo térmico • Supervivencia intracelular • Influencia endocrina • Alteración de composición de pared celular • Respuesta Th2 ineficaz a gp43	• Diversas manifestaciones clínicas • Afectación crónica de un único órgano • Afectación crónica de varios órganos (pulmones, boca, nariz) • Enfermedad progresiva juvenil: afectación de ganglios linfáticos, piel y visceras

(Continúa)

elevada incidencia de la enfermedad clínica en los sujetos infectados durante un brote epidémico en comparación con la forma leve o asintomática. La gravedad clínica de la mayoría de los casos esporádicos de blastomicosis pone de relieve el potencial patogénico de *B. dermatitidis.* Entre los factores relevantes para la supervivencia *in vivo* de este hongo y, en realidad, de cualquiera de los patógenos dimórficos endémicos, se encuentran la capacidad del patógeno inhalado de alcanzar los alvéolos, transformarse en una fase alternativa (levadura o esférula) que puede replicarse a 37 °C, y colonizar la muco-

TABLA 69-1. Características de los patógenos fúngicos primarios y oportunistas *(cont.)*

Microorganismo/ Fase de desarrollo	Habitat/Infección	Patogenia	Posibles factores de virulencia	Formas clínicas de la micosis
Patógenos oportunistas				
Género *Candida* Fases sapróbica y parasitaria son idénticas; levadura de gemación, hifas, seudohifas	Habitat sapróbico • Mucosa gastrointestinal, mucosa vaginal, piel, uñas Mecanismo de infección • Translocación gastrointestinal • Catéteres ¡intravasculares	Proliferación mucosa con x ulterior invasión; la barrera mucosa suele encontrarse alterada; diseminación hematógena. Transferencia desde las manos de profesional sanitario al gancho del catéter; colonización del catéter y diseminación hematógena	• Proliferación a 37 °C • Transición yema-hifa • Adhesión • Hidrofobicidad de pared celular • Mananos de pared celular • Proteasas y fosfolipasas • Cambio de fenotipo	• Coionización simple de las mucosas • Candidiasis mucocutánea • Candidiasis oral/vaginal • Diseminación hematógena • Candidiasis hepatoesplénica • Endoftalmitis
Cryptococcus neoformans Fases sapróbica y parasitaria son idénticas; levadura de gemación dotada de cápsula	Habitat sapróbico • Suelo rico en guano de ave (paloma) Mecanismo de infección • Inhalación de la levadura transportada por el aire • Inoculación percutánea	Las levaduras inhaladas son ingeridas por los macrófagos; sobreviven en el ambiente intracelular; la cápsula inhibe la fagocitosis; la cápsula y la melanina protegen la levadura del daño oxidativo; diseminación hematógena y linfática al cerebro	• Proliferación a 37 °C • Cápsula polisacarídica • Melanina • MATalfa	• Neumonía criptocócica primaria • Meningitis • Diseminación hematógena • Criptococosis genitourinaria (prostática) • Criptococosis cutánea primaria
Género *Aspergillus* Fase sapróbica • Micelio tabicado, cabezas conidiales y conidias Fase parasitaria • Micelio tabicado, conidias y cabezas conidiales observadas generalmente en lesiones cavitarias	Habitat sapróbico • Suelo, plantas, agua, pimienta, aire Mecanismo de infección • Inhalación de las conidias • Transferencia a heridas a través de cintas o vendajes contaminados	Las conidias inhaladas se unen a fibrinógeno y laminina en el alvéolo; las conidias germinan y las formas miceliales secretan proteasas e invaden el epitelio; la invasión vascular produce trombosis e isquemia tisular; diseminación hematógena	• Proliferación a 37 °C ° Unión a fibrinógeno y laminina • Secreción de elastasa y proteasas • Catalasa • Gliotoxina (¿?)	• Aspergilosis broncopulmonar alérgica • Sinusitis • Aspergiloma • Aspergilosis invasiva — Pulmón — Cerebro — Piel — Gastrointestinal — Corazón

Adaptado de Colé GT: Fungal pathogenesis. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, edltors: *Clinical mycology,* New York, 2003, ChurchiU Livingstone.

sa respiratoria. Tras la inhalación de conidias o fragmentos de hifas de *B. dermatitidis,* los elementos de la fase saprofita del hongo podrían entrar en contacto con la capa epitelial del alvéolo y adherirse a ella para después transformarse en la fase de levadura parásita mediante un proceso conocido como **displasia térmica.** Esta conversión de las conidias (2 a 10 *\xm* de diámetro) en una levadura de mayor tamaño (8 a 30 um de diámetro) confiere una destacada ventaja de supervivencia al hongo. Las conidias son lo suficientemente pequeñas para ser ingeridas y destruidas con facilidad por los neutrófilos, mientras que las células en fase de levadura son capaces de resistir el ataque fagocítico de los neutrófilos y las células mononucleares durante la etapa inicial de la respuesta inflamatoria. En lugar de adaptarse al microambiente intracelular de los fagolisosomas, como hace *H. capsulatum,* las formas de levadura de *B. dermatitidis* se deshacen de su antígeno inmunodominante de pared celular y posteriormente modifican la composición de la misma con el fin de evitar su reconocimiento por los macrófagos. De este modo logran colonizar los tejidos y diseminarse en el torrente circulatorio.

MODULACIÓN DE LA CÉLULA EN FASE DE LEVADURA E INTERACCIONES CON EL SISTEMA INMUNITARIO DEL ORGANISMO ANFITRIÓN

La principal estructura molecular presente en la superficie de las células en fase de levadura, pero no en las conidias, de *B. dermatitidis* es una glucoproteína de pared celular de 120 kDa, WI-1. Esta glucoproteína parece desempeñar una función clave en la patogenia de *B. dermatitidis,* ya que promueve la adhesión de la célula en fase de levadura a los macrófagos y provoca una intensa respuesta de los sistemas inmunitarios humoral y celular. WI-1 se expresa en todas las cepas virulentas de *B. dermatitidis* aisladas hasta ahora.

Al parecer, las cepas mutantes avirulentas de *B. dermatitidis* con niveles altos de expresión de WI-1 en su superficie celular son reconocidas por los macrófagos, fagocitadas y eliminadas rápidamente del organismo anfitrión. Por el contrario, las cepas virulentas se despojan de un gran número de moléculas WI-1 durante su proliferación con el propósito de impedir su reconocimiento por parte de los macrófagos. Por tanto, la presentación de WI-1, ya sea asociada a la superficie celular o bien de forma libre en el entorno intercelular, constituye un aspecto clave de la patogenia de este hongo.

Por otra parte, se cree que la composición de hidratos de carbono de la célula en fase de levadura desempeña un destacado papel en la presentación y liberación de WI-1 y, por tanto, en la patogenia. Uno de los principales componentes de la pared de esta célula es a-(l,3)-glucano. Se ha descrito la existencia de una relación inversa entre la cantidad de a-(l,3)-glucano presente en la pared celular de B. *dermatitidis* y la cantidad de WI-1 detectable en la superficie celular. Las cepas virulentas de este hongo producen células en fase de levadura con paredes engrosadas que contienen abundantes moléculas de a-(l,3)-glucano y, cuando han madurado, presentan un reducido número de moléculas detectables de WI-1. A la inversa, las cepas avirulentas poseen paredes delgadas que carecen de a-(l,3)-glucano y son ricas en WI-1. Se ha propuesto que la incorporación de a-(l,3)-glucano a la pared celular enmascararía la glucoproteína de superficie WI-1 y participaría en la liberación de un antígeno modificado (componente de 85 kDa) al microentorno del lugar de la infección. Al enmascarar esta proteína, la forma en fase de levadura logra evitar su reconocimiento por los macrófagos para diseminarse por vía hematógena. La liberación del componente de 85 kDa de WI-1 también facilita la evasión inmunitaria, ya que se une o neutraliza a los anticuerpos y el complemento, y los aleja de la superficie de la levadura. De igual modo, el componente liberado de WI-1 puede saturar los receptores de los macrófagos y reducir la eficiencia de unión a las células en fase de levadura y su posterior fagocitosis.

LA PRESENTACIÓN DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE MODULA LA DIFERENCIACIÓN DE LINFOCITOS T COOPERADORES EN LA RESPUESTA INMUNITARIA

Existen varios subtipos de linfocitos T CD4 cooperadores (Th) que secretan distintas citocinas como respuesta a un estímulo antigénico. Después de un encuentro inicial con un antígeno, los linfocitos Th pueden polarizarse y secretar principalmente interleucina-2 (IL-2) e inferieron y (IFN-y) (respuesta de tipo Thl) o bien IL-4, IL-5 e IL-10 (respuesta de tipo Th2). IL-2 e IFN-y activan los macrófagos y linfocitos T citotóxicos y linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK), respectivamente, los cuales eliminan los microorganismos intracelulares; las citocinas de la respuesta Th2 promueven la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B, el cambio de isotipo a inmunoglobulina E (IgE), y la diferenciación y activación de los eosinófilos, respuestas que pueden conferir protección frente a algunos patógenos, pero que también se han implicado en reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.

La respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T frente a *B. dermatitidis* resulta esencial para la protección inmunitaria frente a este patógeno. Los ratones vacunados con WI-1 muestran una enérgica respuesta Th2 frente a este antígeno. En un modelo murino de blastomicosis, los ratones infectados que desarrollaron las características de una respuesta Th2 murieron con una infección progresiva crónica, mientras que los animales infectados que presentaron una respuesta Thl restringieron la diseminación del patógeno, lograron responder al tratamiento antifúngico y se recuperaron de la enfermedad. En consecuencia, el desarrollo de una potente respuesta Th2 puede carecer de utilidad en la resolución de la infección por B. *dermatitidis* e, incluso, retrasar su eliminación. Al liberar abundantes fragmentos de WI-1 de un tamaño de 85 kDa, las células en fase de levadura pueden sortear ambos brazos de la respuesta inmunitaria mediante la evasión de la respuesta celular y la estimulación de una respuesta humoral dominante, aunque ineficaz.

Coccidioides immitís

C. immitis y C. *posadasii* son dos patógenos primarios capaces de causar un amplio abanico de estados patológicos (véase capítulo 74). Estos hongos son endémicos en las regiones desérticas del sudoeste de EE.UU. y, aunque presentan morfologías diferentes en sus fases saprofita y parásita, se distinguen de otros hongos dimórficos endémicos por las peculiares características de esta última (véase figura 74-1). Entre los diversos posibles factores de virulencia que pueden intervenir en el potencial patogénico del microorganismo se encuentran la resistencia de las conidias infecciosas frente a la destrucción fagocítica, la capacidad de estimular una respuesta inmunitaria Th2 ineficaz (de modo semejante a B. *dermatitidis),* la producción de ureasa y proteinasas extracelulares y la capacidad de mimetismo molecular (véase tabla 69-1).

RESISTENCIA DE LAS CONIDIAS A LA DESTRUCCIÓN FAGOCÍTICA

La fase sapróbica de *C. immitis* (y C. *posadasii)* se compone de hifas filamentosas tabicadas que en su madurez se fragmentan en artroconidias cilindricas separadas entre sí por células de separación vacías (véanse figuras 7-2B, 74-1C y 74-7). Las artroconidias son muy hidrofóbicas y originan partículas transportadas por el aire con gran facilidad. Su tamaño (3-5 x 2-4 pirtí) es lo suficientemente pequeño para pasar a una porción profunda de las vías respiratorias, con frecuencia hasta los alvéolos. La pared externa de la conidia está formada principalmente por proteínas (50%), entre las que aparecen pequeños polipéptidos ricos en cisterna conocidos como hidrofobinas debido a sus

claras propiedades hidropáticas. Los restantes componentes de la pared celular son lípidos (25%), hidratos de carbono (12%) y un pigmento no identificado. Se cree que esta capa externa hidrofóbica posee propiedades antifagocíticas, dado que su eliminación se tradujo en un incremento de la fagocitosis de las artroconidias de *C. immitis* por neutrófilos (PMN) humanos en comparación con la fagocitosis de las conidias intactas en un modelo experimental. Sin embargo, es preciso destacar que los PMN fueron incapaces de destruir de forma eficaz las conidias intactas y las conidias carentes de capa externa tras haberlas ingerido. Aparentemente, las artroconidias infecciosas de C. *immitis* están dotadas de mecanismos de protección tanto activos como pasivos frente al ataque de las defensas inmunitarias del organismo anfitrión en los pulmones.

ESTIMULACIÓN DE UNA RESPUESTA INMUNITARIA TH2 INEFICAZ POR PARTE DE *C. IMMITIS*

Se sabe que los sujetos afectados por una infección por *Coccidioides* producen anticuerpos frente a una glucoproteína (SOWgp) predominante de la pared externa de las células parásitas (esférulas). Esta proteína estimula ambos brazos de la ruta inmunitaria de los linfocitos T, Thl y Th2. Se ha establecido que la activación de la respuesta Thl se asocia a la resolución espontánea de la infección coccidioidal en el ratón. Asimismo, se ha comprobado que los ratones vulnerables a la infección por C. *immitis* muestran una respuesta Th2 frente a la infección, mientras que las estirpes resistentes desarrollan fundamentalmente una respuesta Thl. Por tanto, de manera semejante a lo que sucede en el caso de *B. dermatitidis,* es posible que las respuestas Th2 frente a SOWgp no potencien la eliminación de *C. immitis* e, incluso, resulten perjudiciales para el control de la infección. Las formas de mayor gravedad de la coccidioidomicosis se acompañan de una disminución de la inmunidad celular y elevadas concentraciones séricas de anticuerpos fijadores de complemento específico para este patógeno, lo que concuerda con una respuesta de tipo Th2. Aunque los datos relativos al perfil citocínico de los sujetos aquejados de una infección coccidioidal son escasos, parece razonable suponer que los antígenos inmunodominantes de C. *immitis* que originan una notable elevación de las concentraciones de IL-10 e IL-4 podrían orientar la respuesta inmunitaria hacia una respuesta de tipo Th2. Este proceso de inmunomodulación puede incrementar la gravedad de la micosis.

PRODUCCIÓN DE UREASA

El nicho ecológico ocupado por la forma saprofita de *C. immitis* se encuentra en el suelo desértico alcalino. Se ha observado que las dos fases, saprofita y parásita, del microorganismo generan amoníaco e iones amonio durante su desarrollo *in vitro,* lo que conlleva la alcalinización del medio de cultivo. Las endosporas de *C. immitis* liberan una cantidad notablemente mayor de amoníaco e iones amonio que las esférulas cuando se desarrollan en condiciones acidas (pH 5). Se ha demostrado que las endosporas recién liberadas están rodeadas de un halo alcalino producido dichos iones amonio/amoníaco.

Las endosporas de *C. immitis* son fagocitadas fácilmente por los macrófagos alveolares y pueden sobrevivir en su interior. Se ha comprobado que la superficie celular de las esporas intracelulares viables se rodea de un halo alcalino, lo que indica que la producción de amoníaco e iones amonio podría incidir en la supervivencia del patógeno en el interior del fagosoma del macrófago activado.

La capacidad de generar un microambiente alcalino y responder a la acidificación mediante un aumento de la cantidad de amoníaco e iones amonio liberada por las células parásitas podrían intervenir en la patogenia del hongo. Aunque no se conoce detalladamente la producción de amoníaco ni el mecanismo mediante el cual la alcalinidad de la superficie celular afecta a la función fagocítica, se ha propuesto que la fuente principal de amoníaco producida por *C. immitis* sería la actividad ureasa. La ureasa es una metaloenzima que se localiza en la fracción citoplásmica de las células microbianas y cataliza la hidrólisis de urea para producir amoníaco y carbamato. El carbamato se hidroliza posteriormente y genera otra molécula de amoníaco. La cantidad máxima de ureasa detectada en *C. immitis* corresponde a la fase de esférula endosporuladora, lo que concuerda con el estado de desarrollo en el que se han determinado unas concentraciones más elevadas de amoníaco e iones amonio. En conjunto, esta información señala que la actividad ureasa contribuye al potencial patogénico de *C. immitis.*

PROTEINASAS EXTRACELULARES

Los patógenos fúngicos producen diversas proteinasas acidas, neutras y alcalinas que presentan actividad a lo largo de un extenso abanico de pHs y se caracterizan por su amplia especificidad de substrato. Se ha propuesto que ciertas encimas extracelulares secretadas por los hongos podrían desempeñar algunas funciones clave en la proliferación invasiva que conlleva, en última instancia, la muerte del organismo anfitrión infectado. Las proteinasas secretadas pueden facilitar el acceso a la piel y las barreras mucosas, la neutralización parcial de las defensas activas del organismo anfitrión, la transmigración de las capas endoteliales y la ulterior diseminación hematógena para establecer la infección en distintas localizaciones anatómicas.

Como patógeno fúngico primario, *C. immitis* es capaz de atravesar la barrera mucosa respiratoria, pasar al torrente circulatorio y/o el sistema linfático y diseminarse a otros órganos corporales. Tanto la forma sapróbica (célula conidial) como la fase parasitaria del hongo expresan varias proteinasas durante la proliferación celular. La célula conidial produce una proteinasa extracelular de 36 kDa que degrada colágeno, elastina y hemoglobinas, así como IgG e IgA, todas ellas de origen humano. La degradación de inmunoglobulinas secretadas por parte de

los patógenos fúngicos oportunistas se ha relacionado con su capacidad de colonización de la mucosa del organismo anfitrión. Se cree que C. *immitis* secreta una proteinasa de 66 kDa que digiere proteínas estructurales del tejido pulmonar durante la evolución de la enfermedad. Todos los pacientes aquejados de coccidioidomicosis producen anticuerpos frente a esta enzima, la cual podría desempeñar una señalada función en la colonización e invasión de los tejidos del organismo anfitrión por las esférulas y las endosporas de esta especie.

MIMETISMO MOLECULAR

La producción por un microorganismo patógeno de moléculas semejantes desde el punto de vista estructural, antigénico y funcional a otras moléculas del organismo anfitrión recibe el nombre de *mimetismo molecular.* En algunos casos, la infección puede generar anticuerpos en el anfitrión que provocan una reacción cruzada con sus tejidos y producen una patología de tipo autoinmunitario. Se ha demostrado que los hongos fabrican moléculas de similares funciones, pero no siempre estructuralmente, a las moléculas anfitrionas. Se ha comprobado que las moléculas fúngicas funcionan de forma similar a las integrinas, los receptores de complemento y las hormonas sexuales.

Se ha aislado una proteína de unión a estrógenos a partir de la fracción citosólica de *C. immitis.* Se ha determinado que las concentraciones fisiológicas de progesterona y 17-|3-estradiol estimulan la tasa de proliferación y la liberación de endosporas de este hongo. Estos datos concuerdan con el reconocimiento del embarazo, en especial a lo largo del tercer trimestre, como un destacado factor de riesgo de coccidioidomicosis diseminada.

Histoplasma capsulatum

Se sabe que casi todos los sujetos infectados por *H. capsulatum* se recuperan sin complicaciones ni necesidad de recibir ningún tratamiento antifúngico específico (véase capítulo 74). No obstante, en la bibliografía médica se han descrito diversos casos de reactivación de la histoplasmosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes inmunodeficientes con una diseminación críptica previa del hongo. La combinación de la inhalación de conidias presentes en el medio ambiente y la incapacidad de eliminar el hongo a través de los mecanismos mucociliares posibilita la transformación de las conidias inhaladas en células en fase de levadura que serán ingeridas por los macrófagos. *H. capsulatum* se encuentra casi exclusivamente en el interior de las células del organismo anfitrión, donde puede replicarse activamente o bien permanecer en estado de latencia.

H. CAPSULATUM RESIDE EN LOS MACRÓFAGOS DEL ORGANISMO ANFITRIÓN

La conversión de las conidias inhaladas de *H. capsulatum* en células en fase de levadura es clave para la supervivencia del patógeno en el interior del organismo anfitrión a lo largo de las horas siguientes al comienzo de la infección. En teoría, una única conidia podría bastar para establecer una infección, aunque generalmente se asume que la enfermedad diseminada en un sujeto inmunocompetente sano requiere un inoculo de gran tamaño. Los fagocitos que se movilizan al lugar de la infección destruyen de forma eficaz las conidias ingeridas, pero su eficacia es menor en lo que se refiere a la fase de levadura.

Se sabe que el microorganismo facilita su captación por los fagocitos del organismo anfitrión mediante la producción de sustancias que intervienen en la quimiotaxis de los macrófagos alveolares; sin embargo, no se conoce detalladamente el mecanismo de resistencia del patógeno a las acciones destructivas de dichas células. Se ha propuesto que ciertos esfingolípidos con fosfoinositol presentes en la pared celular de la levadura podrían interferir en la respuesta oxidativa del macrófago frente a la infección. La elección de los macrófagos como principal célula en la que se aloja la fase de levadura de *H. capsulatum* parece configurar una destacada estrategia de supervivencia y diseminación del patógeno. Se cree que diversos factores favorecen la capacidad de persistencia del hongo en el interior del fagolisosoma del macrófago y potencian notablemente el potencial patogénico del microorganismo: la modulación del pH, la captación de hierro y calcio, y la alteración de la pared celular de la fase de levadura.

-

MODULACIÓN DEL PH DEL FAGOLISOSOMA

Las células en fase de levadura de *H. capsulatum* son ingeridas rápidamente por los macrófagos. Tras su ingestión, el pH del fagolisosoma que contiene una o más de estas células se eleva (6 a 6,5) por encima del nivel óptimo para muchas de las enzimas lisosómicas. Esta modulación del pH no solamente afecta a la actividad enzimática, sino que también influye en el procesamiento de antígenos en el interior de la célula y potencia la supervivencia del patógeno *in vivo.* Aunque podría parecer tentador implicar a la ureasa de *H. capsulatum* en este proceso, no se considera que constituya un factor significativo, dado que el pH tan sólo se halla elevado en el fagosoma que contiene la célula en fase de levadura. Si estuviese implicada la actividad ureasa, las moléculas de amoníaco e iones amonio producidas por esta actividad difundirían al exterior del fagosoma y elevarían el pH global de la célula anfitriona.

CAPTACIÓN DE HIERRO Y CALCIO

El hierro es un destacado cofactor de diversas metaloenzimas y proteínas que contienen grupos hemo. Los microorganismos obtienen hierro de su entorno mediante la producción de sideróforos que quelan ion férrico para formar complejos solubles de hierro. *H. capsulatum* atrapa hierro por medio de un sideróforo hidroxámico, aunque se desconoce la función de esta molécula en la supervivencia del hongo en el interior

del macrófago. La capacidad de modulación del pH del fagolisosoma entre 6 y 6,5 por parte del hongo reviste una importancia clave en la captación del hierro por las células en fase de levadura. Un pH por encima de 6,5 hace que el hierro quede inaccesible a *H. capsulatum.*

De forma similar al hierro, las células en fase de levadura contenidas por el fagolisosoma han de poseer un mecanismo eficaz de unión y transporte del Ca^{2+}. Las células en esta fase, pero no las formas miceliales, liberan un gran número de moléculas de unión al calcio (CBP1) al ambiente circundante. Se ha señalado que CPB1 podría representar una molécula relevante en la adquisición de calcio durante la fase parásita intracelular. La limitación de la expresión de CPB1 a la forma en fase de levadura puede conferir a *H. capsulatum* otro importante mecanismo adaptativo para su supervivencia en el interior del fagolisosoma del macrófago.

ALTERACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE LA PARED CELULAR DE LA CÉLULA EN FASE DE LEVADURA

De manera semejante a *B. dermatitidis*, la pared celular de la mayor parte de las cepas de fí. *capsulatum* contiene cc-(l,3)-glucano. Se ha demostrado que los mutantes espontáneos que han perdido este componente logran infectar y persistir en el interior de los macrófagos sin ocasionar ningún daño aparente a la célula anfitriona. Por el contrario, las levaduras normales de tipo salvaje con a-(l,3)-glucano son capaces de infectar y sobrevivir en el interior de los macrófagos, además de proliferar en el interior del fagolisosoma y, finalmente, destruir el fagocito con el fin de liberar nuevas levaduras que infectarán otros macrófagos. Por tanto, parece que algunos microambientes definidos del interior de las células anfitrionas pueden influir en la selección de variantes capaces de sobrevivir a largo plazo en ellas, así como de otras caracterizadas por un proceso proliferativo más rápido.

Pa racoccidioides brasitien sis

La infección causada por *P. brasíliensis* se contrae por inhalación de sus conidias al interior de los pulmones, después de lo cual el hongo puede diseminarse por vía hematógena o linfática a prácticamente cualquier área del organismo (capítulo 74). Una característica exclusiva de la paracoccidioidomicosis en comparación con las restantes micosis endémicas es que las infecciones pulmonares primarias que posteriormente se diseminan suelen cursar con lesiones mucosas de la boca, la nariz y, en algunos casos, el tubo digestivo.

La pared de la variante en fase de levadura de *P. brasíliensis* posee abundantes glucanos solubles en álcali, como a-(l ,3)-glucano. Al igual que en el caso de algunos patógenos fúngicos dimórficos endémicos, se cree que la presencia de a-(l,3)-glucano en la capa más externa de la pared celular es indispensable para la supervivencia del hongo *in vivo.* Los macrófagos parecen ser un elemento clave de la respuesta innata a la infección por *P. brasíliensis.* Son capaces de contener la infección por este patógeno, pero generalmente no destruyen las células en fase de levadura. A pesar de la rápida resolución clínica de la infección, las lesiones residuales contienen levaduras viables que pueden reactivarse hasta 40 años después para ocasionar la recidiva y diversas secuelas graves. Entre las características de *P. brasíliensis* con relevancia en la patogenia de la infección se encuentran la respuesta a factores endocrinos, la expresión de cc-(l,3)~glucano, y las respuestas inmunitarias a un antígeno inmunodominante, gp43.

INFLUENCIA DE LAS HORMONAS EN LA INFECCIÓN

A pesar de que los resultados de la prueba de reactividad cutánea de la paracoccidioina son comparables en los hombres y las mujeres que habitan en áreas endémicas de paracoccidioidomicosis, el cociente hombre:mujer de enfermedad sintomática es de 78:1. La infección subclínica parece afectar a ambos sexos con una incidencia semejante; no obstante, la progresión a una enfermedad diseminada con manifestaciones clínicas es notablemente más frecuente en el hombre. Esta observación parece sugerir que los factores endocrinos podrían desempeñar una función destacada en la patogenia de esta entidad.

A diferencia de *C. immitis*, en el que el estrógeno estimula la proliferación y la endosporulación del hongo, esta hormona inhibe la transición de las conidias a la forma de levadura de *P. brasíliensis.* Ello se traduce en una rápida eliminación de la infección en la mujer, mientras que la enfermedad puede progresar en el hombre. Otra posible explicación sería que las hormonas sexuales masculinas ejercen un efecto inmunoinhibidor que facilita el establecimiento de la infección. Esta cuestión está siendo objeto de una intensa investigación. Independientemente de lo anterior, los primeros pasos de la interacción entre el anfitrión y el hongo tras la infección natural parecen estar modulados por factores endocrinos, por lo que son significativamente distintos en el hombre y la mujer. Estas diferencias podrían explicar la acusada sensibilidad del hombre a la paracoccidioidomicosis.

FUNCIÓN DE LOS GLUCANOS DE PARED CELULAR EN LA PATOGENIA DE *R BRASÍLIENSIS*

La pared celular de *P. brasíliensis* contiene cuatro polisacáridos principales: galactomanano, quitina, a-(l,3)-glucano y |3-(l,3)-glucano. El componente a-(l,3)-glucano tan sólo se expresa en la célula en fase de levadura del microorganismo, y su producción se relaciona con la virulencia. Las cepas mutantes de *P brasíliensis* que carecen de este glucano son avirulentas y presentan una sensibilidad notablemente mayor a la digestión por los neutrófilos.

La fracción de |3-(l,3)-glucano de la pared celular actúa como un destacado inmunomodulador y provoca una intensa

respuesta inflamatoria cuando se expone en la pared celular fúngica. Los |3-glucanos quedan expuestos cuando se reducen las concentraciones de a-(l,3)-glucano, lo que ha hecho proponer que el cociente a-(l,3)-glucano/|3-(l,3)-gIucano en la pared celular de *P brasiliensis* podría tener una trascendencia mayor en la patogenia que cada uno de sus componentes polisacarídicos. Es importante recordar que la relación existente entre el cociente a-(l,3)-glucano/|3-(l,3)-glucano de la pared de este microorganismo y el tipo de respuesta inmunitaria es semejante a la observada en la histoplasmosis y la blastomicosis. En cada caso, un elevado contenido en a-(l,3)-glucano en la fase de levadura se relaciona con una mayor virulencia, mientras que la ausencia o la disminución de las concentraciones de este componente se asocia a una reducción de la virulencia. La modificación de la composición de la pared celular de las formas en fase de levadura de estos tres patógenos dimórficos también se relaciona con su capacidad de pasar al interior de células y tejidos, y permanecer como elementos viables durante muchos años después de la infección inicial.

RESPUESTAS A UN ANTÍGENO iNMUNODOMINANTE, gp43

La fase de levadura de *P. brasiliensis* secreta un antígeno inmunodominante (gp43) que representa tanto un antígeno serodiagnóstico relevante como un posible factor de virulencia. El antígeno gp43 es un receptor de laminina-1 y puede ser responsable de la adhesión de la célula a la membrana basal de la célula anfitriona. Este antígeno se une, también, a los macrófagos y provoca tanto una intensa respuesta humoral como una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado en el ser humano.

La defensa inmunológica frente a la infección por *P. brasiliensis* depende de la inmunidad celular en mayor medida que la humoral. La alteración de la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado se ha relacionado con un proceso de mayor gravedad. Los ratones vacunados con gp43 muestran una respuesta inmunitaria de los tipos Thl y Th2, mientras que gp43 y un segundo antígeno (gp70) juegan un destacado papel en la respuesta humoral en el ser humano. Es posible que la reactividad inmunológica del paciente frente a gp43 y gp70 esté dominada por una respuesta de tipo Th2 con una respuesta inadecuada de linfocitos T. Si la inmunidad celular del sujeto frente a *P. brasiliensis* se encontrase afectada por esta menor capacidad de respuesta, este mecanismo podría subyacer a la inmunopatogenia de la paracoccidioidomicosis, como sucede en la histoplasmosis y la coccidioidomicosis.

Patógenos oportunistas

El estado del organismo anfitrión reviste una importancia fundamental en la determinación del potencial patogénico de los patógenos fúngicos oportunistas, como el género *Candida*, *C. neoformans*, y el género *Aspergillus*. En la mayoría de los casos, estos microorganismos pueden desarrollarse como colonizadores benignos o bien en forma de saprofitos ambientales que únicamente causan una infección grave ante una deficiencia en las defensas del organismo anfitrión. Sin embargo, ciertos factores asociados a estos microorganismos pueden considerarse «factores de virulencia», ya que participan en el proceso patológico y, en algunos casos, pueden explicar las diferencias a nivel del potencial patogénico de los distintos microorganismos.

GÉNERO *CANDIDA*

Las especies pertenecientes al género *Candida* representan los patógenos fúngicos oportunistas más frecuentes (véase capítulo 75). Actualmente se sabe que estos microorganismos colonizan la mucosa digestiva y pasan al torrente circulatorio mediante un proceso de traslocación gastrointestinal o a través de catéteres vasculares contaminados, interaccionan con las defensas del organismo anfitrión, y abandonan el compartimiento intravascular para invadir tejidos profundos de distintos órganos diana, como el hígado, el bazo, el riñon, el corazón y el cerebro. Entre las características del microorganismo que podrían contribuir a su potencial patogénico se encuentran la capacidad de adhesión a tejidos, el dimorfismo levadura-micelio, la hidrofobicidad de su superficie celular, la secreción de proteinasas, y el cambio de fenotipo (véase tabla 69-1).

Se cree que la capacidad de adhesión a distintos tejidos y superficies inanimadas es importante en las fases iniciales de la infección por *Candida.* La capacidad de adhesión de las distintas especies de este género presenta una relación directa con su nivel de virulencia en diversos modelos experimentales. La adhesión se lleva a cabo por medio de la combinación de mecanismos específicos (interacción de un ligando con su receptor) e inespecíficos (fuerzas electrostáticas de van der Waals).

Durante mucho tiempo se ha considerado que la capacidad de transformación de la fase de levadura a una forma micelial influye en el potencial patogénico. La mayoría de las especies de *Candida* puede someterse a esta transformación, la cual se encuentra regulada por el pH y la temperatura. La transformación dota a *Candida* de un mecanismo de respuesta a las alteraciones ambientales. Las hifas de *C. albicans* muestran **tigmotropismo** (sentido del tacto); esta propiedad les permite crecer a lo largo de surcos y a través de poros, y podría facilitar la infiltración de las superficies epiteliales.

La composición de la superficie celular del género *Candida* puede afectar tanto a la hidrofobicidad de la célula como a la respuesta inmunitaria a la misma. El tipo y el grado de glucosilación de las manoproteínas de superficie pueden incidir en la hidrofobicidad de la célula y, por ende, en la adhesión a las células epiteliales. Los tubos germinales de *C. albicans* son hidrofóbicos, mientras que las yemas o blastoconidias son hidrofílicas. Las distintas glucoproteínas de esta especie inhiben también la respuesta inmunitaria al microorganismo mediante ciertos mecanismos que aún no se conocen adecuadamente.

Como se ha descrito en la sección centrada en los patógenos primarios, la capacidad de secreción de diversas enzimas también puede influir en el potencial patogénico de este género. Algunas especies de *Candida* secretan aspartil-proteinasas que hidrolizan proteínas pertenecientes a las defensas del organismo anfitrión frente la infección, lo que permite que atraviesen las barreras del tejido conjuntivo. De la misma manera, casi todas las especies de *Candida* que provocan enfermedad en el ser humano generan fosfolipasas, unas enzimas que provocan daños en las células anfitrionas y desempeñan un papel significativo en el proceso de invasión hística.

La capacidad del género *Candida* de pasar rápidamente de un morfotipo a otro se denomina cambio de fenotipo. En un principio se aplicó a la modificación de la morfología macroscópica de las colonias, pero en la actualidad se sabe que los distintos cambios fenotípicos observados en los medios de cultivo sólido representan diferencias en la formación de yemas e hifas, expresión de glucoproteínas de pared celular, la secreción de enzimas proteolíticas, la sensibilidad al daño oxidativo causado por los neutrófilos, y la sensibilidad y resistencia al hongo. El cambio de fenotipo contribuye a la virulencia de este género al permitir que el microorganismo se adapte con rapidez a los cambios acontecidos en su entorno, facilitando su capacidad de supervivencia, invasión de tejidos y evasión de las defensas del organismo anfitrión.

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

C. neoformans es una levadura encapsulada que produce infecciones en el ser humano en todo el planeta. Aunque este microorganismo infecta a anfitriones aparentemente normales, provoca enfermedad con una frecuencia y una gravedad notablemente mayores en los sujetos inmunodeprimidos. La comprensión de las defensas del organismo anfitrión y los posibles factores de virulencia resulta de utilidad para el estudio de la patogenia de la criptococosis.

Se distinguen tres líneas principales de defensa frente a la infección por *C. neoformans:* los macrófagos alveolares, las células fagocíticas inflamatorias y los linfocitos T y B. El desarrollo de la criptococosis depende, en gran medida, de la competencia de la inmunidad celular del organismo anfitrión y del número y la virulencia de las levaduras inhaladas.

Los macrófagos alveolares configuran la primera línea de defensa. Estas células son capaces de ingerir células en fase de levadura, aunque poseen una capacidad limitada para destruirlas. Los macrófagos que contienen levaduras ingeridas producen diversas citocinas con el fin de reclutar neutrófilos, monocitos, linfocitos NK, y células del torrente circulatorio hacia el pulmón. Actúan, igualmente, como células presentadoras de antígenos e inducen la diferenciación y la proliferación de los linfocitos T y B específicos para *C. neoformans.* Las células así reclutadas destruyen de manera eficaz las células del patógeno mediante mecanismos intra- y extracelulares (tanto oxidativos como no oxidativos).

La respuesta humoral frente a este microorganismo no confiere protección, aunque logra opsonizar las células en fase de levadura y potencia la citotoxicidad celular. Por su parte, el sistema del complemento potencia la eficacia de la respuesta humoral y aporta opsoninas y factores quimiotáxicos para la fagocitosis y el reclutamiento de células inflamatorias.

La respuesta eficaz del organismo anfitrión frente a este patógeno se desarrolla a través de una compleja interacción de factores inmunitarios celulares y humorales. La alteración de dichos factores comporta la diseminación de la infección, por lo general por migración de los macrófagos que contienen células viables desde el pulmón a las vías linfáticas y el torrente circulatorio hasta alcanzar el cerebro.

Como factores básicos inherentes a C. *neoformans* que permiten la evasión de las defensas celulares por la forma en fase de levadura y el establecimiento de la infección cabe citar las capacidades de proliferación a 37 °C, producción de una gruesa cápsula polisacarídica, síntesis de melanina y transformación en un fenotipo de cruzamiento MATalfa (véase tabla 69-1).

La cápsula de C. *neoformans* protege a la célula frente al proceso de fagocitosis y las citocinas inducidas por el proceso fagocítico, al tiempo que inhibe la inmunidad celular y humoral. La cápsula puede impedir físicamente el efecto opsonizante del complemento y los anticuerpos antícriptocócicos, y su carga negativa origina una repulsión eléctrica entre las células en fase de levadura y las células efectoras del organismo anfitrión. Además, el material capsular interfiere en la presentación de antígenos y limita la producción de óxido nítrico (tóxico para las células criptocócicas) por parte de las células anfitrionas.

El hongo produce melanina por medio de una enzima fenol-oxidasa unida a su membrana y la deposita en el interior de la pared celular. Se cree que esta molécula refuerza la integridad de la pared celular e incrementa la carga global negativa de la célula, de modo que la protege en mayor medida de la fagocitosis. Se estima que la mielinización es responsable del neutrotropismo de C. *neoformans* y podría conferir protección a la célula frente al estrés oxidativo, las temperaturas extremas, la reducción del hierro y la acción de péptidos microbicidas.

El fenotipo MATalfa se asocia a la presencia del gen ***STE12aIpha,*** el cual modula la expresión de otros genes de funciones relevantes para la producción de la cápsula y las moléculas de melanina.

GÉKERO *ASPERGILLUS*

La aspergilosis representa la infección micelial invasiva más frecuente en el mundo. Los aspergilos son sapróbicos ubicuos en la naturaleza y pueden subsistir en el suelo, las plantas en maceta, la vegetación en descomposición, y las obras. Las especies pertenecientes al género *Aspergillus* producen enfermedad en el ser humano por colonización de las vías respira-

torias y ulterior aparición de reacciones alérgicas, colonización de cavidades preexistentes (aspergiloma) o invasión hística.

La vía primaria de infección en la aspergilosis es la inhalación de conidias transportadas por el aire (2,5 a 3 mm) que se asientan en los pulmones, la nasofaringe o los senos. En los pulmones, los macrófagos alveolares y los neutrófilos desempeñan una destacada función en las defensas del organismo anfitrión frente a estos patógenos. Los macrófagos ingieren y destruyen las conidias, mientras que los neutrófilos se adhieren a las tufas formadas por germinación de las conidias y las destruyen. Las formas miceliales supervivientes pueden invadir el tejido y la vasculatura de los pulmones, produciendo trombosis y necrosis hística local, así como la diseminación hematógena a otros órganos diana (cerebro).

Los aspergilos secretan diversos productos metabólicos, como gliotoxinas, y ciertas enzimas, como una elastasa, una fosfolipasa, varias proteasas, y una catalasa, las cuales influyen en la virulencia del patógeno. La gliotoxina inhibe la fagocitosis por el macrófago y la activación y proliferación de los linfocitos T,. aunque no se ha determinado si se produce en cantidades significativas desde el punto de vista clínico en la enfermedad humana.

Las conidias de *A. fumigatus* se unen al fibrinógeno humano y a la laminina de la membrana basal alveolar. Se supone que este proceso podría constituir un importante primer paso que permitiría el establecimiento del patógeno en los tejidos del organismo anfitrión. Por tanto, la unión al fibrinógeno y la laminina podría facilitar la adhesión de las conidias, mientras que la secreción de elastasa y proteasas acidas favorecería la invasión de las células anfitrionas por las hifas.

La aspergilosis invasiva presenta una estrecha relación con la neutropenia y la alteración de la función de los neutrófilos. Las conidias de *Aspergillus* resisten a la destrucción por los neutrófilos, aunque las conidias en proceso de germinación y las hifas son eliminadas con facilidad. En la enfermedad granulomatosa crónica, los neutrófilos son incapaces de generar el estallido respiratorio necesario para destruir los microorganismos productores de catalasas. Los aspergilos generan una catalasa, una enzima que degrada el peróxido de hidrógeno. La estrecha asociación existente entre la aspergilosis y la enfermedad granulomatosa crónica subraya la importancia de la función neutrofílica en las defensas del organismo anfitrión frente a la aspergilosis y aporta indicios indirectos acerca de la actuación de la catalasa como factor de virulencia. En general, se asume que el mayor riesgo de aspergilosis en los sujetos que reciben dosis elevadas de corticoesteroides se debe a la alteración de la función de los macrófagos y, quizás, los linfocitos T. Por otra parte, se ha comprobado que los corticoesteroides potencian la proliferación *in vitro* de *Aspersillus.* Se ignora si este género dispone de proteínas específicas de unión a corticosteroides semejantes a las observadas en otras especies de hongos.

PREGUNTAS

1. ¿Qué diferencia a un patógeno primario de un patógeno oportunista?
2. ¿Qué características comunes se observan en la patogenia de los patógenos fúngicos?
3. ¿Cuál es la línea de defensa más importante frente a los hongos dimórficos endémicos?
4. ¿Qué posible factor de virulencia comparten los patógenos fúngicos primarios y oportunistas descritos en este capítulo?

Bibliografía

Colé GT: Fungal pathogenesis. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Dignani MC et al: *Candida.* In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller, MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Hogan LH et al: Virulence factors of medically important fungí. *Clin MicrobiolRev* 9:469-488, T99'6.

Viviani MA et al: Cryptococcus. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.



CAPÍTULO 70

Fármacos antifúngicos

El tratamiento antifúngico ha sufrido una radical transformación a lo largo de los últimos años. Durante mucho tiempo, este tratamiento ha sido propiedad exclusiva de los fármacos anfotericina B y 5-fluorocitosina (flucitosina, 5-FC), los cuales eran tóxicos y resultaban difíciles de utilizar. En la actualidad, el tratamiento de las micosis ha evolucionado gracias a la introducción de nuevos fármacos con actividad sistémica y nuevas formulaciones de compuestos anteriores que aportan una eficacia comparable, si no superior, y una toxicidad significativamente menor.

El capítulo actual revisará los fármacos antifúngicos disponibles, tanto sistémicos como tópicos (tabla 70-1). Se describirán diversos aspectos, como su espectro, su potencia, su modo de acción y sus indicaciones clínicas de utilización como agentes terapéuticos. Asimismo, se explicarán los mecanismos de resistencia y los métodos de determinación *in vitro* de la sensibilidad y la resistencia de los hongos a los compuestos comercializados.

La terminología empleada se resume en el cuadro 70-1 y la figura 70-1.

Antifúngicos con actividad sistémica

POUENOS

Anfotericina B y sus formulaciones lipídicas son antifúngicos del grupo de los macrólidos polienos y se emplean en el tratamiento de las micosis graves potencialmente mortales (véase tabla 70-1). Otro polieno, nistatina, se emplea como agente tópico. Se ha desarrollado una formulación lipídica de nistatina de su uso sistémico, si bien se encuentra aún en fase de investigación.

La estructura básica de los polienos se compone de un gran anillo lactónico con una cadena lipofílica rígida que contiene entre tres y siete enlaces dobles, y una porción hidrofílica flexible que porta un número variable de grupos hidroxilo (figura 70-2). Anfotericina B contiene siete enlaces dobles conjugados y se inactiva por el calor, la luz y los pH extremos. Presenta una baja solubilidad en agua y no se absorbe por vía oral ni intramuscular. La formulación convencional de anfotericina B por vía intravenosa es anfotericina B desoxicolato. El desarrollo de nuevas formulaciones lipídicas de anfotericina B obedeció al propósito de eludir la nefrotoxicidad asociada a anfotericina B convencional, y estas formulaciones han sustituido a la forma desoxicolato en muchos casos.

Anfotericina B y sus formulaciones lipídicas llevan a cabo su acción antifúngica por medio, al menos, de dos mecanismos. El mecanismo primario implica la unión de este compuesto al ergosterol, el principal esterol de membrana de los hongos. La unión produce canales iónicos que destruyen la integridad osmótica de la membrana de la célula fúngica y provocan la pérdida de constituyentes intracelulares y la muerte celular (figura 70-3). Anfotericina B se une también al colesterol, el principal esterol de membrana de las células de mamífero, aunque lo hace con menor afinidad que al ergosterol. La unión de anfotericina B al colesterol origina la mayor parte de la toxicidad asociada a su administración en el ser humano. Otro mecanismo de acción de anfotericina B consiste en el daño directo a nivel de membrana producido por una cascada de reacciones oxidativas desencadenada por la oxidación del fármaco. Este proceso podría desempeñar un papel destacado en la rápida actividad antifúngica de anfotericina B mediada por la generación de radicales libres tóxicos.

El espectro de actividad de anfotericina B es amplio y engloba a la mayoría de las cepas de *Candida, Cryptococcus neoformans,* género *Aspergillus,* los cigomicetos, y los patógenos dimórficos endémicos *(Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei)* (tabla 70-2). Algunos hongos, como *Aspergillus terreas,* especies pertenecientes al género *Fusarium, Pseudallescheria boydii, Scedosporiumprolificans,* ciertos patógenos del género *Trichosporon* y varios dermatiáceos pueden ser resistentes a este

TABLA 70-1. Fármacos antifúngicos sistemicos y tópicos utilizados actualmente o en fase de desarrollo

Antifúngico	Vía	Mecanismo de acción	Comentarios
Alilaminas			
Naftifina Terbinafina	Tópica Oral, tópica	Inhibición de escualeno epoxidasa	Terbinafina posee un espectro muy amplio y actúa de forma sinérgica con otros antifúngicos
Antimetabolitos			
Flucitosina	Oral	Inhibición de síntesis de ADNyARN	Se emplea en combinación con anfotericina B y fluconazol; su toxicidad y la resistencia secundaria son problemáticas
Imidazoles			
Ketoconazol, bifonazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, tioconazol	Oral, tópica	Inhibe enzimas lanosterol 14-a-desmetilasa dependientes de citocromo P-450	Ketoconazol tiene un espectro relativamente amplio y se asocia a problemas de toxicidad
Triazoles			
Fluconazol	Oral, IV	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a diana	Espectro limitado de actividad (levaduras); buena penetración en sistema nervioso central; buena actividad *in vivo;* resistencia primaria y secundaria observadas en *Candida krusei* y *Candida glabrata,* respectivamente
Itraconazol	Oral, IV	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana	Amplio espectro de actividad; absorción inconstante; su toxicidad y la resistencia secundaria son problemáticas
Voriconazol	Oral, IV	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana	Amplio espectro de actividad, incluso levaduras y formas miceliales; activo frente a *Candida krusei;* numerosas interacciones farmacológicas
Posaconazol	Oral	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana	En fase de investigación clínica, amplio espectro, con actividad frente a cigomicetos
Ravuconazol	Oral, IV	Idéntico a imidazoles, aunque con mayor especificidad de unión a enzima diana	En fase de investigación clínica; amplio espectro, con actividad frente a levaduras y formas miceliales
Equinocandinas			
Caspofungina Anidulafungina Micafungina	IV	Inhibición de síntesis de glucanos de la pared celular del hongo	Se ha aprobado la administración de caspofungina en el tratamiento de la candidiasis invasiva y la aspergilosis invasiva; los restantes fármacos se encuentran en fase de investigación clínica; actividad fungicida frente a *Candida*
Polienos			
Anfotericina B	IV, tópica	Se une a ergosterol y provoca daño oxidativo directo en la membrana	Fármaco conocido; amplio espectro; tóxico
Formulaciones lipídicas (anfotericina B incluida en un complejo lipídico o dispersión coloidal, anfotericina B liposomal)	IV	Idéntico a anfotericina B	Amplio espectro; menor toxicidad; caro
Nistatina	Suspensión oral, tópica	Idéntico a anfotericina B	Formulación liposomal (IV) en fase de investigación

(Continúa)

TABLA 70-1. Fármacos antifungicos sistémicos y tópicos utilizados actualmente o en fase de desarrollo *(cont.)*

Antifúngico	Vía	Mecanismo de acción	Comentarios
Inhibidor de la síntesis de quitina			
Nikomicina Z	IV	Inhibición de síntesis de quitina de la pared celular del hongo	Fármaco en fase de investigación clínica; es posible que sea útil en combinación con otros antifungicos
Derivados de sordarina y azasordarina			
		Inhibición del factor de elongación 2 Inhibición de síntesis de proteínas	Fármaco en fase de investigación; amplio espectro de actividad, incluso frente a *Pneumocystis jiroveci (carinii)*
Otros			
Amorolfina	Tópica	Variados	
Butenafina HC	Tópica		
Ciclopiroxolamina	Tópica		
Griseofulvina	Oral		
Haloprogina	Tópica		
Tolnaftato	Tópica		
Undecilenato	Tópica		

IV, intravenosa.

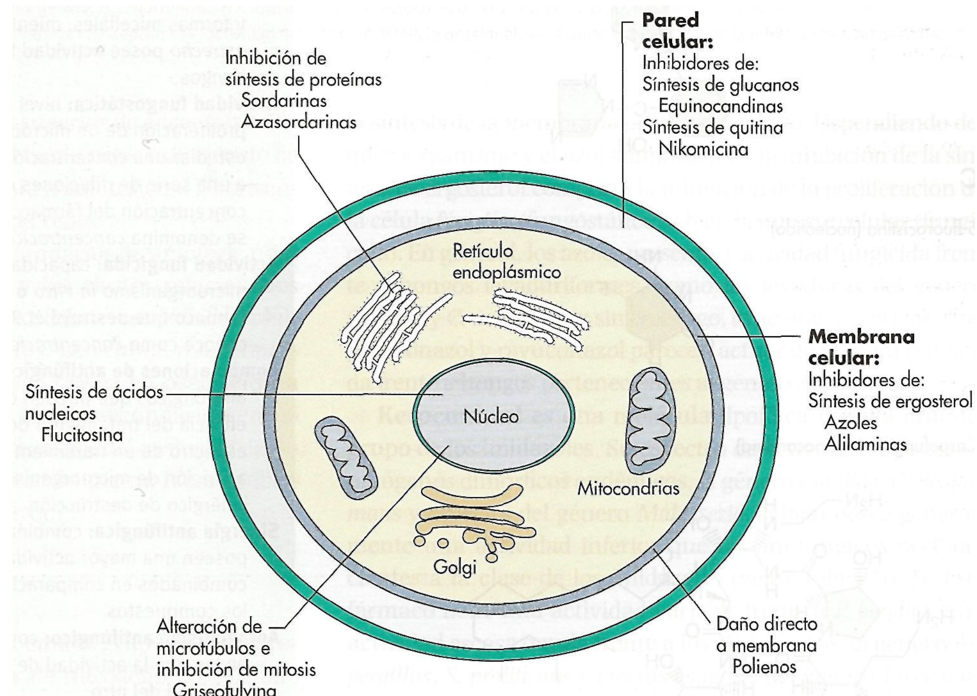
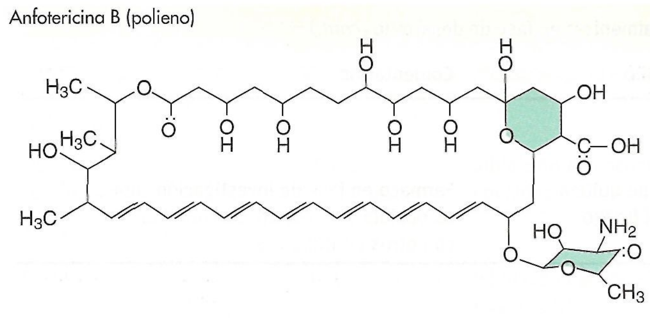


FIGURA 70-1. Lugares de acción de los antifungicos.

fármaco. De la misma manera, se ha observado una disminución de la sensibilidad a anfotericina B en algunas cepas de *Candida guilliermondii, Candida glabrata, Candida krusei, Candida lusitaniae* y *Candida rugosa.* La resistencia a este compuesto se ha asociado a alteraciones de los esteróles de membrana, generalmente por reducción de la concentración de ergosterol.

Anfotericina B se distribuye ampliamente en diversos tejidos y órganos, como el hígado, el bazo, el riñon, la médula ósea y el pulmón. A pesar de que tan sólo alcanza concentraciones insignificantes en el líquido cefalorraquídeo, el fármaco suele disponer de eficacia en el tratamiento de las micosis que afectan al sistema nervioso central. Se considera que posee actividad fungicida frente a casi todos los hongos.

Como indicaciones clínicas primarias de anfotericina B cabe citar la candidiasis, la criptococosis, la aspergilosis, la cigomicosis, la blastomicosis, la coccidioidomicosis, la histoplasmosis, la paracoccidioidomicosis, la penicilosis por *Penicillium marneffei* y la esporotricosis. Las formulaciones lipídicas



A

Ketoconazol (imidazol)

B

Fluconazol (triazol)

C

5-fluorocistina (nucleótido)

D

Caspofungina (equinocandina)

2HOAc

E

FIGURA 70-2. Estructuras químicas de compuestos representativos de los cinco grupos de antifúngicos.

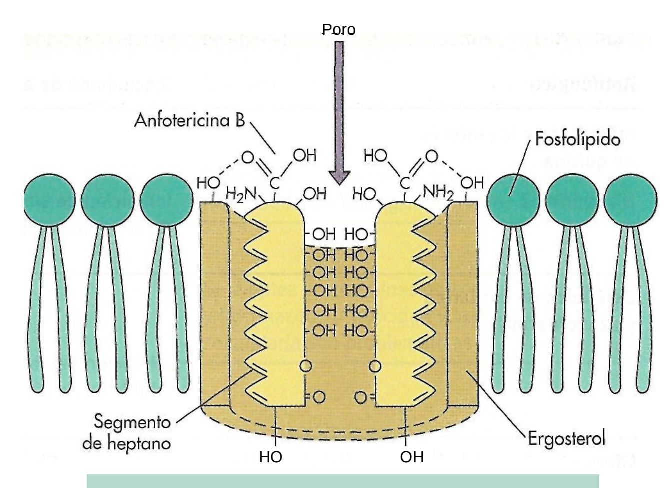


FIGURA 70-3. Mecanismos de acción de anfotericina B.

CUADRO 70-1. Terminología

Espectro antifúngico: rango de actividad de un compuesto antifúngico frente a los hongos. Un antifúngico de *amplio espectro* inhibe diversos hongos, como hongos levaduriformes y formas miceliales, mientras que un antifúngico de *espectro estrecho* posee actividad frente a un número limitado de hongos

Actividad fungostática: nivel de actividad antifungica que *inhibe* la proliferación de un microorganismo. Se determina *in vitro* al estudiar una concentración estándar del microorganismo frente a una serie de diluciones del fármaco antifúngico. La menor concentración del fármaco que inhiba el crecimiento del hongo se denomina *concentración mínima inhibitoria* (CM1)

Actividad fungicida: capacidad de un antifúngico de *destruir* un microorganismo *in vitro* o *in vivo.* La menor concentración del fármaco que destruye el *99,9%* de la población estudiada se conoce como *concentración fungicida inhibitoria* (CFI)

Combinaciones de antifúngicos: combinaciones de fármacos antifúngicos que pueden emplearse para: 1) potenciar la eficacia del tratamiento de una micosis resistente; 2) ampliar el espectro de un tratamiento antifúngico empírico; 3) prevenir la aparición de microorganismos resistentes; y 4) lograr un efecto sinérgico de destrucción

Sinergia antifungica: combinaciones de fármacos antifúngicos que poseen una mayor actividad antifungica cuando se emplean combinados en comparación con la actividad de cada uno de los compuestos

Antagonismo antifúngico: combinación de fármacos antifúngicos en las que la actividad de un compuesto interfiere en la actividad del otro

Bombas de expulsión: familias de transportadores de fármacos que expulsan de forma activa los antifúngicos hacia el exterior de la célula fúngica, con lo que reducen la cantidad de fármaco intracelular disponible para unirse a su diana

TABLA 70-2. Espectro y actividad relativa de antifúngicos con actividad sistémica

Microorganismo	AMB	FC	KTZ	ITZ	FCZ	VCZ	CAS
Género *Candida*							
C. albicans	++++	++++	+++	++++	++++	++++	++++
C. glabrata	+++	++++	++	++	++	+++	++++
C. parapsilosis	++++	++++	+++	++++	++++	++++	+++
C. tropicalis	+++	++++	+++	+++	++++	++++	++++
C. krusei	++	+	+	++	0	++++	++++
Cryptococcus neoformans	++++	+++	+	++	+++	++++	0
Género *Aspergiltus*	++++	0	0	++++	0	++++	+++
Género *Fusarium*	+++	0	0	+	0	+++	0
Cigomicetos	++++	0	0	0	0	0	+
Blastomyces dermatitidis	++++	0	++	++++	+	++++	++
Coccidioides immitis	++++	0	++	++++	++++	++++	++
Histoplasma capsulatum	++++	0	++	++++	++	++++	++
Penicillium marneffei	++++	0	++	++++	++	++++	
Sporothrix schenckü	++++	0	++	++++	++		
Hongos miceliales dermatiáceos	+++	+	++	+++	+	+++	0

AMB, anfotericina B; CAS, caspofungina; FC, flucitosina; FCZ, fluconazol; ITZ, itraconazol; KTZ, ketoconazol; VCZ, voriconazol; 0, inactivo o no recomendado; +, actividad ocasional; ++, actividad moderada con descripciones de resistencia; +++, actividad fiable con resistencia ocasional; ++++, muy activo, resistencia infrecuente o no descrita.

de anfotericina B ofrecen un perfil superior de eficacia/toxicidad y se recomiendan fundamentalmente como tratamiento de micosis documentadas sin respuesta a anfotericina B convencional o en sujetos con insuficiencia renal.

Entre los principales efectos secundarios de anfotericina B se encuentran la nefrotoxicidad y los efectos relacionados con la infusión del fármaco, como fiebre, escalofríos, mialgias, hipotensión y broncoespasmos. La ventaja más importante de las formulaciones lipídicas radica en asociación a una significativa reducción de los efectos secundarios, en especial en lo que se refiere a la nefrotoxicidad. La eficacia de estas formulaciones no supera la de anfotericina B convencional y su coste es notablemente mayor.

AZOLES

Los antifúngicos azoles se dividen en dos grupos estructurales: los imidazoles (dos moléculas de nitrógeno en el anillo azol) y los triazoles (tres moléculas de nitrógeno en el anillo azol) (véase figura 70-2). Dentro del grupo de los imidazoles, únicamente ketoconazol posee actividad sistemica. Todos los triazoles presentan actividad sistemica; en este grupo se incluyen fluconazol, itraconazol y voriconazol (véase tabla 70-1). Posaconazol y ravuconazol pertenecen también a esta categoría y se encuentran en fase de evaluación clínica (véase tabla 70-1).

Tanto los imidazoles como los triazoles actúan inhibiendo la enzima lanosterol 14-a-desmetilasa dependiente del citocromo fúngico P-450 (figura 70-4). Esta enzima participa en la conversión de lanosterol en ergosterol y su inhibición altera la síntesis de la membrana celular del hongo. Dependiendo del microorganismo y el azol administrado, la inhibición de la síntesis de ergosterol comporta la inhibición de la proliferación de la célula fúngica (fungostático) o bien la muerte celular (fungicida). En general, los azoles presentan actividad fungicida frente a hongos levaduriformes, como las levaduras del género *Candida y C. neoformans;* sin embargo, itraconazol, voriconazol, posaconazol y ravuconazol parecen actuar de manera fungicida frente a hongos pertenecientes al género *Aspergillus.*

Ketoconazol es una molécula lipofílica por vía oral del grupo de los imidazoles. Su espectro de actividad engloba los patógenos dimórficos endémicos, el género *Candida, C. neoformans* y especies del género *Malassezia,* si bien posee generalmente una actividad inferior que los antifúngicos pertenecientes a la clase de los imidazoles (véase tabla 70-2). Este fármaco tiene una actividad variable frente a *P. boydii* y una actividad escasa o nula frente a los cigomicetos, el género *Aspergillus, S. prolificans* y ciertas especies del género *Fusarium.*

La absorción de ketoconazol por vía oral es inconstante y requiere un pH gástrico ácido. Su lipoficidad garantiza su penetración y concentración en los tejidos adiposos y los exudados purulentos; no obstante, su elevado grado de asociación a proteínas (>99%) dificulta su penetración en el sistema nervioso central.

Ketoconazol puede provocar diversos efectos secundarios graves, como gastrotoxicidad, hepatotoxicidad, náuseas, vómitos y exantema. Las dosis elevadas comportan la aparición de efectos secundarios endocrinos como consecuencia de la reducción de las concentraciones de testosterona y cortisol.

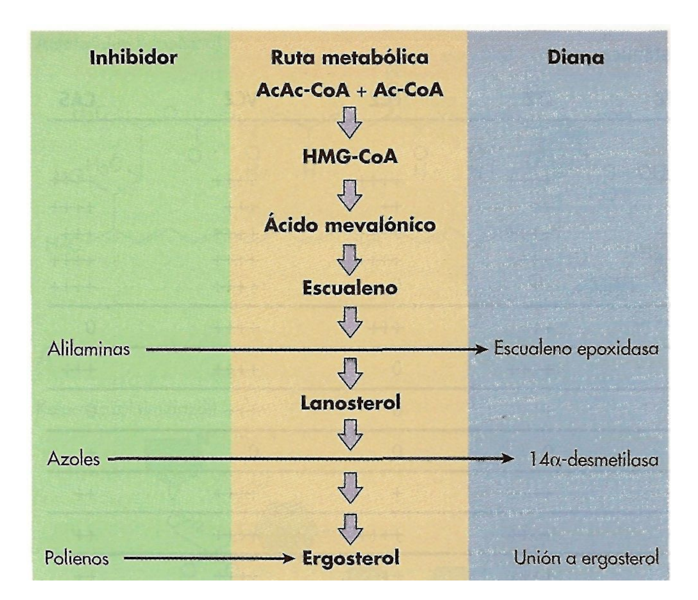


FIGURA 70-4. Ruta metabólica de síntesis de ergosterol que indícalos pasos de inhibición por antifúngicos pertenecientes a las alilaminas, los azoles o los polienos.

Las indicaciones clínicas de ketoconazol son limitadas debido a la existencia de otros fármacos de mayor potencia y menor toxicidad. En el mejor de los casos, constituye un fármaco de segunda línea en el tratamiento de las formas no meníngeas ni potencialmente mortales de la histoplasmosis, la blastomicosis, la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis en sujetos inmunocompetentes. Igualmente, puede emplearse como tratamiento de la candidiasis mucocutánea y la esporotricosis linfocutánea.

Fluconazol es un triazol de primera generación caracterizado por una excelente biodisponibilidad y una baja toxicidad. Se emplea de forma frecuente y posee actividad frente a la mayoría de las especies del género *Candida, C. neoformans,* los dermatofitos, el género *Trichosporon, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, y Paracoccidioides brasiliensis* (véase tabla 70-2). Dentro del género *Candida,* se ha observado una reducción de la sensibilidad en *C. krusei* y *C. glabrata.* La primera especie presenta una resistencia intrínseca a fluconazol, mientras que las infecciones por la segunda se pueden tratar de forma satisfactoria utilizando dosis elevadas de este compuesto (p. ej., 800 mg/día). Puede aparecer resistencia cuando se emplea como tratamiento de la histoplasmosis; el fármaco dispone de una actividad limitada frente a *Blastomyces dermatitidis.* Fluconazol carece de actividad frente a los patógenos de los géneros *Aspergillus y Fusaríum, y* a los cigomicetos.

Fluconazol es una molécula soluble en agua cuya administración se efectúa por vía oral o intravenosa. Su grado de asociación a proteínas es bajo y se distribuye a todos los órganos y tejidos, entre ellos el sistema nervioso central. Son infrecuentes los efectos secundarios graves, como la dermatitis exfoliativa o la insuficiencia hepática.

Fluconazol desempeña una destacada función en el tratamiento de la candidiasis, la criptococosis y la coccidioidomicosis como consecuencia de su baja toxicidad, facilidad de administración y actividad fungostática frente a la mayoría de los hongos levaduriformes. Se administra como tratamiento primario de la candidemia y la candidiasis mucocutánea, además de como profilaxis en ciertas poblaciones de alto riesgo. Se usa como tratamiento de mantenimiento de la meningitis criptocócica en sujetos aquejados de SIDA y constituye el fármaco de elección en el tratamiento de la meningitis por *Coccidioides immitis.* Por otra parte, es un fármaco de segunda línea frente a la histoplasmosis, la blastomicosis y la esporotricosis.

Itraconazol es un triazol lipofílico que puede administrarse por vía oral en cápsula o solución o bien por vía intravenosa. Posee un amplio espectro de actividad antifúngica que cubre el género *Candida, C. neoformans,* género *Aspergillus,* los dermatofitos, los hongos miceliales dermatiáceos, *P boydii, Sporothrix schenckii* y los patógenos dimórficos endémicos (véase tabla 70-2). Dispone de actividad frente a algunas, aunque no todas, cepas resistentes a fluconazol de *C. glabrata y C. krusei.* Se han descrito algunas cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes a itraconazol, aunque son infrecuentes. Los cigomicetos, *Fusaríum y S. prolificans* son resistentes a este fármaco.

Al igual que sucede en el caso de ketoconazol, la absorción oral de itraconazol es inconstante y precisa de un pH gástrico ácido. La absorción se potencia cuando la solución oral se administra en ayunas. Itraconazol se caracteriza por un alto grado de unión a proteínas; presenta actividad fungostática frente a los hongos levaduriformes y actividad fungicida frente al género *Aspergillus.*

No se ha evaluado adecuadamente la eficacia de este antifúngico en el tratamiento de la candidiasis hematógena, aunque resulta de utilidad en el tratamiento de las formas cutánea 3' mucosa de la candidiasis. Se ha administrado de manera frecuente en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas y es el fármaco de elección frente a la esporotricosis linfocutánea y las variantes sin afectación meníngea ni potencialmente mortales de la histoplasmosis, la blastomicosis y la paracoccidioidomicosis. Puede ser útil frente a la coccidioidomicosis no meníngea, como tratamiento de mantenimiento de la meningitis criptocócica, y frente a algunas formas de feohifomicosis (véase tabla 70-2). Se considera un fármaco de segunda línea frente a la aspergilosis invasiva, aunque carece de utilidad como tratamiento de infecciones causadas por hongos pertenecientes al género *Fusaríum,* los cigomicetos o *S. prolificans.*

A diferencia de lo observado en el caso de fluconazol, las interacciones farmacológicas son frecuentes en el caso de itraconazol. La hepatotoxicidad grave es un efecto secundario infrecuente, al igual que otras reacciones adversas, como la intolerancia gastrointestinal, hipopotasemia, edema, exantema y elevación de las transaminasas.

Voriconazol es un nuevo triazol de amplio espectro con actividad frente a algunas especies del género *Candida, C. neoformans,* género *Trichosporon,* género *Aspergillus,* género *Fusaríum,* los hongos dermatiáceos y los patógenos dimórficos endémicos (véase tabla 70-2). En lo que se refiere al género *Candida,* vorico-

nazol dispone de actividad frente a *C. krusei* y la mayoría, aunque no todas, de las cepas de *Candida albicans* y *C. glabrata* con una menor sensibilidad a fluconazol. A pesar de que carece de actividad frente a los cigomicetos, es activo frente a los hongos resistentes a anfotericina B, como *Aspergillus terreas,* y *P. boydii.*

Voriconazol se comercializa en formulaciones tanto orales como intravenosas. Su penetración en el sistema nervioso central y otros tejidos es excelente. Muestra actividad fungostática frente a los hongos levaduriformes y actividad fungicida frente al género *Aspergillus.*

La indicación primaria de este fármaco es el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la candidiasis masiva. También sena aprobado su administración frente a infecciones causadas por *P. boydii* y especies del género *Fusarium* en pacientes con intolerancia a antifúngicos o aquejados de infecciones resistentes a estos. Se ha demostrado su eficacia como tratamiento de diversas formas de candidiasis y ha obtenido resultados satisfactorios como tratamiento de diversas infecciones causadas por patógenos emergentes o resistentes, como los abscesos cerebrales provocados por diversos aspergilos y *P. boydii.*

Aunque alrededor de un 30% de los pacientes sufre alteraciones visuales transitorias, voriconazol disfruta generalmente de una buena tolerancia. Otros efectos secundarios son diversas anomalías de las enzimas hepáticas, reacciones cutáneas, y alucinaciones o confusión. Son frecuentes las interacciones con otros fármacos metabolizados por el sistema enzimático hepático P-450.

EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas constituyen una nueva clase muy selectiva de lipopéptidos semisintéücos (véase figura 70-2) que inhiben la síntesis de |3-(l,3)-glucanos, unos importantes componentes de la pared celular del hongo (véase tabla 70-1 y figura 70-1). Dado que las células de mamífero no contienen |3-(l,3)-glucanos, esta clase de fármacos se asocia a una toxicidad selectiva para los hongos, en los que los glucanos desempeñan una destacada función en el mantenimiento de la integridad osmótica de la célula. Además, los glucanos son importantes en los procesos de división y proliferación celular. La inhibición de la enzima encargada de la síntesis de estas moléculas tiene una acción fungicida frente a *Candida* y fungostática frente a *Aspergillus.* En la actualidad existen tres equinocandinas en distintas fase de desarrollo (véase tabla 70-1): se ha autorizado la administración de caspofungina en pacientes afectados por candidiasis y aspergilosis, mientras que anidulafungina y micafungina se encuentran en fase de investigación clínica.

El espectro de actividad de las equinocandinas se limita a aquellos hongos en los que los |3-(l,3)-glucanos constituyen el principal componente de la pared celular. Como tales, son activos frente a los géneros *Candida* y *Aspergillus, y* muestran una actividad variable frente a los hongos dermatiáceos y los patógenos dimórficos endémicos (véase tabla 70-2). Carecen de actividad frente a C. *neoformans,* el género *Tiichosporon,* el género *Fusarium,* otros hongos miceliales hialinos y los cigomicetos. Las equinocandinas presentan una actividad excelente frente a las cepas del género *Candida* resistentes a fluconazol. La resistencia primaria a este grupo de compuestos parece ser infrecuente en las cepas clínicas pertenecientes a los géneros *Candida* y *Aspergillus.*

Las equinocandinas se administran por vía intravenosa y se asocian en un grado elevado a proteínas (>95%). Se distribuyen a los principales órganos, aunque alcanzan unas concentraciones bajas en el líquido cefalorraquídeo. Todas las equinocandinas disfrutan de una tolerancia buena y provocan escasas interacciones farmacológicas.

De las tres equinocandinas enumeradas, tan sólo se ha aprobado la utilización terapéutica de caspofungina en el ser humano. Se ha autorizado su administración como tratamiento de la candidiasis invasiva, incluyendo la candidemia, y de pacientes con aspergilosis invasiva resistente a otros antifúngicos autorizados o de sujetos con intolerancia a estos.

ANTiMETABOUTOS

Flucitosina (5-fluorocitosina, 5FC) es el único antifúngico comercializado que actúa como un antimetabolito. Se trata de un análogo fluorado de la pirimidina que ejerce una actividad antifüngica al interferir en la síntesis de ADN, ARN y proteínas en la célula fúngica (véase figura 70-1). El fármaco penetra en la célula fúngica a través de una citosina permeasa y se desamina para transformarse en 5-fluorouracilo (5-FU) en el citoplasma. La molécula de 5-FU se convierte en ácido 5-fluoro-uridílico, que compite con el uracilo en la síntesis del ARN y da lugar a errores de codificación en el ARN e inhibición de la síntesis de ADN y proteínas.

El espectro antifúngico de flucitosina se restringe a especies de *Candida, C. neoformans, Saccharomyces cerevisiae* y ciertos hongos dermatiáceos (véase tabla 70-2). Aunque la resistencia primaria frente a flucitosina es infrecuente en las cepas del género *Candida,* durante la monoterapia con flucitosina puede aparecer resistencia tanto en las especies de este género como en C. *neoformans.* Este fármaco carece de actividad frente al género *Aspergillus,* los cigomicetos u otros hongos miceliales hialinos.

Flucitosina es soluble en agua y presenta una excelente biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. Puede alcanzar unas elevadas concentraciones en suero, líquido cefalorraquídeo y otros fluidos corporales. Se observan toxicidades importantes, como mielosupresión, hepatotoxicidad e intolerancia gastrointestinal, cuando sus concentraciones séricas superan 100 jig/ml. Para evitar la toxicidad es importante monitorizar las concentraciones séricas de flucitosina.

Flucitosina no se administra en monoterapia debido a la tendencia a la aparición de resistencia secundaria. Se ha demostrado que la combinación de flucitosina con anfotericina B o fluconazol es eficaz en el tratamiento de la criptococosis y la candidiasis.

ALILAMINAS

El grupo de antifúngicos formado por las alilaminas engloba a terbinañna, la cual posee actividad sistémica, y naftiñna, un compuesto tópico (véase tabla 70-1). Estos fármacos inhiben la enzima escualeno epoxidasa, lo que origina una disminución de la concentración de ergosterol y un aumento de la de escualeno en la membrana celular del hongo (véanse figuras 70-1 y 70-4).

Terbinafina es un fármaco antifúngico lipofílico que cuenta con un amplio espectro de actividad que cubre los dermatofitos, las levaduras del género *Candida, Malassezia fúrfur, C. ñéoformans,* especies de los géneros *Trichosporon* y *Aspergillus, S. schenckü, y Penicillium marneffei* (véase tabla 70-2). Se comercializa en dos formulaciones, oral y tópica, y alcanza unas altas concentraciones en los tejidos adiposos, la piel, el cabello y las uñas.

Terbinafina es un tratamiento eficaz de casi todas las formas de dermatomicosis, como la onicomicosis, y se asocia a un pequeño número de efectos secundarios. Ha demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de la esporotricosis, la aspergilosis y la cromoblastomícosis; por otra parte, ha obtenido unos resultados prometedores como tratamiento de infecciones causadas por especies de *Candida* resistentes a fluconazol cuando se combina con este fármaco.

GRISEOFULVINA

Griseofulvina es un compuesto oral que se emplea en el tratamiento de infecciones producidas por los dermatofitos. Se cree que inhibe la proliferación del hongo mediante su interacción con los microtúbulos de la célula fúngica, lo que conlleva la inhibición de la mitosis (véanse tabla 70-1 y figura 70-1).

Se considera que constituye un fármaco de segunda línea en el tratamiento de las dermatofitosis. Ciertos fármacos nuevos, como itraconazol y terbinafina, presentan una acción más rápida y disponen de una eficacia superior. Asimismo, griseofulvina se asocia a diversos efectos secundarios leves, como náuseas, diarrea, cefalea, hepatotoxicidad, exantema y reacciones neurológicas.

Antifúngicos tópicos

En la actualidad existe un amplio abanico de preparaciones antifúngicas tópicas para el tratamiento de las micosis cutáneas y mucosas (véase tabla 70-1). Se han comercializado preparaciones tópicas de casi todas las clases de antifúngicos, como los polienos (p. eji, anfotericina B, nistatina, pimaracina), alilaminas (p. ej., naftiñna y terbinafina), y numerosos imidazoles y fármacos pertenecientes a otros grupos (véase tabla 70-1). Se dispone de cremas, lociones, pomadas, polvos y pulverizadores para el tratamiento de las micosis cutáneas y la onicomicosis, mientras que las infecciones mucosas se tratan más adecuadamente por medio de suspensiones, comprimidos, pastillas o supositorios.

La elección de un tratamiento tópico o sistémico frente a una micosis cutánea o mucosa suele depender del estado del paciente y del tipo y extensión de la infección. La mayoría de las infecciones dermatofíticas cutáneas y la candidiasis oral o vaginal responde al tratamiento tópico, mientras que la naturaleza resistente de otras entidades, como la onicomicosis o la tina del cuero cabelludo, suele precisar de un tratamiento sistémico a largo plazo.

Antifúngicos en fase de investigación clínica

Varios antifúngicos se encuentran actualmente en fase de evaluación clínica. Entre estos fármacos en «fase de investigación» se incluyen algunos con modos de acción conocidos junto a nuevas clases de antifúngicos, como una formulación liposomal de nistatina, nuevos Mazóles (p. ej., posaconazol y ravuconazol), equinocandinas (p. ej., anidulafungina y micafungina), un inhibidor de la síntesis de quitina (p. ej., nikomicina Z) y derivados de sordarina y azasordarina (véase tabla 70-1). Los mecanismos de acción y el espectro de actividad de la nistatina liposomal, los nuevos Mazóles y las equinocandinas son prácticamente idénticos a los de los fármacos comercializados pertenecientes a esos grupos (véanse tablas 70-1 y 70-2). En cierta medida, los nuevos fármacos de cada clase ofrecen unos perfiles farmacocinético y farmacodinámico posiblemente más favorables, una reducción de la toxicidad o las interacciones farmacológicas, o bien una posible mejora de la actividad frente a algunos patógenos resistentes a los compuestos comercializados hasta ahora. Por el contrario, los fármacos completamente nuevos, como las sordarinas y las azasordarinas, interaccionan con una nueva diana, el factor de elongación 2, el cual reviste una enorme importancia para la síntesis de proteínas. La inhibición de la síntesis de quitina en la pared celular del hongo por la nikomicina Z supone un novedoso abordaje que podría resultar útil en combinación con otros inhibidores de la pared celular o la síntesis de la membrana celular. El desarrollo de fármacos con nuevos mecanismos de acción es una apuesta necesaria, al tiempo que prometedora, para la evolución de los tratamientos antifúngicos.

Combinaciones de fármacos DGiÉiffítngicos en el tiruítsiiffiífidirito de las micosis

La elevada mortalidad asociada a las micosis oportunistas ha impulsado el desarrollo de nuevos antifúngicos, entre los que se encuentran algunos con novedosos mecanismos de acción (véase tabla 70-1). Junto a la utilización agresiva de nuevos fármacos antifúngicos, como voriconazol y caspofungina en

monoterapia, la administración de combinaciones basadas en azoles, equinocandinas y polienos frente a las micosis de tratamiento más complejo, como las infecciones por hongos miceliales oportunistas, está siendo objeto de un intenso debate. El fundamento teórico del tratamiento combinado es la posibilidad de obtener un desenlace clínico superior mediante la administración de combinaciones de antifungicos en comparación con la monoterapia. El interés en utilizar politerapia antifúngica es especialmente destacado en aquellas infecciones, como la aspergilosis invasiva, cuya mortalidad asociada es excesiva.

Al plantear un posible tratamiento combinado, el médico ha de perseguir la **sinergia** y evitar el **antagonismo** de los fármacos empleados. La sinergia se alcanza cuando el desenlace obtenido con la combinación de fármacos es significativamente mejor que el correspondiente a cualquiera de ellos por separado. De forma inversa, el antagonismo se da cuando la combinación es menos activa o eficaz que cualquiera de los antifungicos por separado. En el ámbito del tratamiento antifúngico existen algunos mecanismos a tener en cuenta en el diseño de una estrategia combinada eficaz:

1. Inhibición de distintas fases de la misma ruta metabólica. Se trata de un abordaje clásico para lograr la sinergia de los fármacos antimicrobianos. Un ejemplo es la combinación de terbinafina y un azol, en la que ambos compuestos actúan sobre la ruta de los esteróles a distintos niveles (véase figura 70-4) y provocan la inhibición de la síntesis de ergosterol y la alteración de la membrana celular del hongo.
2. Aumento de la penetración de un compuesto en la célula como consecuencia de la acción permeabilizadora del otro en la pared o la membrana celular. La combinación de anfoterícina B (alteración de la membrana celular) y flucitosina (inhibición intracelular de la síntesis de ácidos nucleicos) representa un ejemplo conocido de esta interacción.
3. Inhibición del transporte de un fármaco al exterior de la célula gracias a la acción del otro compuesto. Muchos hongos utilizan bombas de expulsión dependientes de energía con el fin de expulsar de forma activa los antifungicos. La inhibición de dichas bombas por compuestos como reserpina se ha asociado a un aumento de la actividad de los azoles frente al género *Candida.*
4. Inhibición simultánea de distintas dianas de la célula fúngica. La inhibición de la síntesis de la pared celular por un fármaco como caspofungina acoplada a la alteración de función de la membrana celular por anfoterícina B es representativa de este tipo de combinación.

Aunque el tratamiento antifúngico combinado resulta atractivo, se asocia a algunas posibles desventajas. El antagonismo de distintos antifungicos cuando forman parte de un tratamiento combinado también constituye una posibilidad clara que puede producirse a través de diversos mecanismos: 1) la acción del primer compuesto comporta una disminución de la diana del segundo; la acción de los azoles reduce enormemente la concentración de ergosterol en la membrana celular, el cual es la diana principal de anfoterícina B; 2) la acción de un fármaco modifica la diana del otro compuesto; la inhibición de la síntesis de ergosterol por los azoles conlleva la acumulación de esteróles metilados, a los que anfoterícina B se une con una afinidad menor, y 3) el sitio de la diana de un fármaco puede verse inhibido por el otro compuesto. Las moléculas lipofílicas, como itraconazol, pueden adsorberse a la pared celular del hongo e inhibir la unión de anfoterícina B a los esteróles de membrana.

A pesar de estas posibles ventajas y limitaciones, son pocos los datos que respaldan la obtención de sinergia mediante la administración clínica de diversas combinaciones. De igual modo, aunque el antagonismo puede demostrarse en el laboratorio, no se ha observado un antagonismo significativo en la clínica al emplear combinaciones de antifungicos. Al considerar todos los datos analíticos y clínicos de estas combinaciones tan sólo se puede identificar un número limitado de casos en los que el tratamiento combinado haya obtenido resultados beneficiosos frente a las micosis invasivas (tabla 70-3).

TABLA 70-3. Resumen de posibles combinaciones útiles de antifungicos en el tratamiento de micosis frecuentes

Infección	Combinación de antifungicos	Comentarios
Candidiasis	AMB + FCZ	Buenos resultados clínicos en sujetos aquejados de candidiasis
	AMB + FC	Resultados clínicos satisfactorios en pacientes con peritonitis
Criptococosis	AMB + FC	Buenos resultados clínicos en pacientes con meningitis criptocócica
	AMB + FCZ	Resultados clínicos satisfactorios en pacientes con meningitis criptocócica
	FC + FCZ	Resultados clínicos satisfactorios en pacientes con meningitis criptocócica
Aspergilosis	AMB + FC	Efectos beneficiosos *in vivo* (modelo animal); ningún dato en el ser humano
	AMB + azoles	Ningún efecto beneficioso en modelos animales
	AMB + equinocandinas	Efectos beneficiosos *in vivo* (modelo animal); ningún dato en el ser humano
	Triazoles + equinocandinas	Efectos beneficiosos *in vivo* (modelo animal); ningún dato en el ser humano

AMB, anfoterícina B; FC, flucitosina; FCZ, fluconazol.

Los datos más fiables proceden del tratamiento de la criptococosis, en el que la combinación de anfotericina B y flucitosina ha demostrado ser beneficioso frente a la meningitis criptocócica. Los datos relativos a la combinación de flucitosina con fluconazol o anfotericina B con triazoles son menos convincentes, aunque estas combinaciones también parecen ser beneficiosas en el tratamiento de la criptococosis.

En general, la candidiasis se trata correctamente con un único fármaco antifúngico, como anfotericina B, caspofungina o fluconazol; sin embargo, el tratamiento combinado puede ser útil en ciertos casos. La combinación de anfotericina B y fluconazol es ventajosa en el tratamiento de la candidemia. Igualmente, la combinación de terbinafina junto a un azol ha obtenido unos resultados prometedores como tratamiento de la candidiasis bucofaríngea resistente. La flucitosina combinada con anfotericina B o algún triazol tiene efectos positivos en la supervivencia y la carga rústica de la infección en los modelos animales de la candidiasis. En la actualidad, el tratamiento combinado de esta entidad ha de reservarse a ciertas variantes, como la meningitis, la endocarditis, la infección hepatoesplénica y la candidiasis recurrente o resistente a la monoterapia.

Aunque el tratamiento combinado resulta extremadamente atractivo en el marco de la aspergilosis invasiva, en este momento no existen datos que respalden su utilización. No se ha publicado aún ningún ensayo clínico de evaluación del tratamiento combinado frente a este trastorno. Los estudios *in vitro* y en modelos animales han arrojado unos resultados variables. Las combinaciones de equinocandinas con azoles o anfotericina B han obtenido desenlaces favorables. De igual modo, la asociación de anfotericina B a rifampicina parece ser sinérgica. Los trabajos centrados en flucitosina o rifampicina junto a anfotericina B o azoles se han asociado a resultados inconsistentes. A pesar de la necesidad urgente de mejores alternativas terapéuticas frente a la aspergilosis invasiva, son escasos los indicios sobre la mejora del desenlace asociada al tratamiento combinado. Este tratamiento debe administrarse de forma cautelosa hasta la publicación de datos clínicos adicionales.

Mecanismos de resistencia a Los fármacos antifúngicos

A la vista del señalado papel que ocupa el género *Candida* en la etiología de las micosis invasivas, no resulta sorprendente que la mayoría de los datos relativos a los mecanismos de resistencia a los antifúngicos proceda de estudios sobre *C. albícans y* otras especies de este género. La comprensión de los mecanismos de resistencia en el género *Aspergillus* y *C. neoformans* es más deficiente y apenas se dispone de información sobre estos mecanismos en otros patógenos fúngicos oportunistas.

A diferencia de los mecanismos de resistencia a los fármacos antibacterianos, no se ha presentado ningún indicio que señale la adquisición de resistencia mediante la destrucción o modificación de los fármacos antifúngicos. De la misma manera, los genes de resistencia antifúngica no se trasmiten de una célula a otra de modo semejante a lo que sucede en un gran número de genes de resistencia bacteriana. Se sabe, no obstante, que las bombas de expulsión de múltiples fármacos, las alteraciones de la diana y la restricción del acceso a la diana del fármaco son algunos mecanismos importantes de resistencia a los compuestos antifúngicos, de forma análoga a lo observado en la resistencia a los antibacterianos (tabla 70-4). En contraposición a las rápidas aparición y diseminación de multirresistencia de alto nivel registradas en las bacterias patógenas, la resistencia a fármacos antifúngicos suele desarrollarse de forma progresiva e implica la aparición de especies con resistencia intrínseca o bien una alteración gradual de las estructuras o funciones celulares, que se traduce en la adquisición de resistencia frente a un fármaco al que la célula fúngica se ha expuesto previamente.

POLIENOS

La resistencia a los polienos, y especialmente a anfotericina B, continúa siendo infrecuente a pesar de su utilización generalizada durante más de tres décadas. Se ha comunicado la disminución de la sensibilidad a anfotericina B en cepas de *C. lusitanie, C. glabrata, C, krusei,* y *C. guilliermondii.* Aunque puede observarse una resistencia primaria, la mayor parte de la resistencia a anfotericina B en las especies de *Candida* se debe a la exposición previa a esta molécula. De forma global, el género *Aspergillus* es sensible a anfotericina B; sin embargo, la especie *A. terreus* destaca por su aparente capacidad de resistencia *in vitro* e *in vivo.* Se ha descrito la aparición de resistencia secundaria a anfotericina B en *C. neoformans,* si bien se trata de un hallazgo infrecuente.

Los mecanismos de resistencia a anfotericina B parecen deberse a modificaciones cuali y cuantitativas de la célula fúngica. Los mutantes resistentes a anfotericina B del género *Candida* y la especie *C. neoformans* poseen un menor contenido en ergosterol, han sustituido los esteróles de unión a polienos (p. ej., ergosterol) por otros con menor afinidad por estas moléculas (p. ej., fecosterol) o han enmascarado el ergosterol presente en sus membranas celulares, de modo que impiden la unión de los polienos a través de diversos factores estéricos o termodinámicos. Se ignora cuál es el mecanismo molecular de resistencia a anfotericina B; no obstante, el análisis de los esteróles de distintas cepas pertenecientes al género *Candida* o a *C. neoformans* indican que presentan defectos en los genes ERG2 o *ERGS* que codifican las enzimas esterol C-8 isomerasa y la esterol C-5 desaturasa, respectivamente.

AZOLES

La utilización generalizada de los azoles, en especial de fluconazol, como tratamiento y profilaxis de las micosis ha originado la aparición de casos de resistencia a este grupo de antifúngicos. Por suerte, la resistencia primaria a fluconazol es infrecuente en la mayor parte de las especies de *Candida* que

TABLA 70-4. Mecanismos implicados en la aparición de resistencia a antifúngicos en hongos patógenos

Hongo	Anfotericina B	Flucitosina	Itraconazol	Fluconazol	Caspofungina
Aspergillus fumigatus			• Alteración enzima diana (14a-desmetilasa) • Disminución de acumulación de azoles		
Candida albicans	• Disminución de ergosterol • Sustitución de esteróles de unión a polienos • Enmascaramiento de ergosterol	• Pérdida de actividad permeasa • Desaparición de actividad citosina desaminasa • Pérdida de actividad uracil-fosforribosil transferasa		• Sobrexpresión o mutación de 14a-desmetilasa • Sobrexpresión de bombas de expulsión, genes *CDR* y *MDR*	• Mutación del gen *FKS1*
Candida glabrata	• Alteración o disminución de contenido en ergosterol	• Desaparición de actividad permeasa		• Sobrexpresión de bombas de expulsión (genes *CgCDR)*	
Candida krusei	• Alteración o disminución de contenido en ergosterol			• Expulsión activa • Reducción afinidad por enzima diana (14a-desmetilasa)	• Mutación del gen *FKS1*
Candida lusitaniae	• Alteración o disminución de contenido en ergosterol '> • Producción de esteróles modificados				

producen infecciones fúngicas. De las cinco especies de *Candida* aisladas con una frecuencia mayor de la sangre de pacientes infectados (a saber, *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C, tropicalis* y *C. krusei),* únicamente *C. krusei* posee resistencia intrínseca a fluconazol. En lo que se refiere a las restantes especies, aproximadamente un 10% de las cepas de *C. glabrata* presenta resistencia primaria a fluconazol, y menos de un 2% de *C. albicans, C. parapsilosis* y *C. tropicalis* son resistentes a este fármaco. Los nuevos triazoles (voriconazol, posaconazol y ravuconazol) son más potentes que fluconazol frente al género *Candida* y disponen de actividad frente a *C. krusei* y algunas cepas de *Candida* resistentes a fluconazol; sin embargo, se ha descrito una intensa correlación positiva entre la actividad de fluconazol y la de otros triazoles, lo que apunta a la existencia de un cierto grado de reactividad cruzada de los componentes de este grupo de antifungicos.

Igualmente, la resistencia primaria a fluconazol es infrecuente en las cepas clínicas de *C. neoformans.* Se ha referido la resistencia secundaria en cepas procedentes de sujetos con SIDA y meningitis critpocócica recidivante.

Tan sólo un reducido número de cepas del género *Aspergillus* es resistente a itraconazol. A diferencia del género *Candida,* la reactividad cruzada de itraconazol y los nuevos triazoles no es completa en estas cepas: se ha descrito la existencia de reactividad cruzada de itraconazol y posaconazol, pero no voriconazol.

La resistencia a los azoles en el género *Candida* podría deberse a los siguientes mecanismos: una modificación de la cantidad o la estructura de las enzimas diana, reducción del acceso del fármaco a su diana; o alguna combinación de ambos mecanismos. Por tanto, las mutaciones puntuales del gen *(ERG11)* que codifica la enzima diana, lanosterol 14 a-desmetilasa, genera una diana modificada con una menor afinidad por los azoles. La sobrexpresión de *ERG11* produce grandes cantidades de la enzima diana, por lo que su inactivación requiere la presencia de abundantes moléculas del fármaco en el interior de la célula. La regulación por aumento de los genes que codifican bombas de expulsión de múltiples fármacos se traduce en la expulsión activa de los azoles al exterior de la célula fúngica. La regulación por aumento de los genes que codifican una **bomba de expulsión** perteneciente a la **superfamilia *major facilitator*** (MDR) confiere resistencia a fluconazol, mientras que la regulación por aumento de los genes que codifican **transportadores con *cassette* de unión a ATP** (CDR) originan resistencia a varios azoles. Estos mecanismos pueden actuar de forma independiente, secuencial o simultánea, y crear cepas de *Candida* con niveles cada vez mayores de resistencia a azoles.

No se han caracterizado detalladamente los mecanismos de resistencia a este grupo de antimicrobianos en el género *Aspergillus* como consecuencia del reducido número de cepas con resistencia comprobada. Al parecer, el aumento de actividad de las bombas de flujo y diversas alteraciones de la enzi-

ma diana 14-ct-desmetilasa configuran los mecanismos de resistencia a itraconazol en las especies de este género.

De manera semejante, la resistencia secundaria a fluconazol en cepas de C. *neoformans* se ha asociado a la sobrexpresión de bombas de expulsión MDR y la modificación de la enzima diana. Asimismo, se ha demostrado que *C. neoformans* posee una bomba de expulsión de tipo CDR.

EQUINOCAN DINAS

Caspofungina, anidulafungina y micafungina disponen de una potente actividad fungicida frente al género *Candida,* incluso frente a las cepas resistentes a los azoles. Las cepas clínicas de este género con una sensibilidad disminuida a las equinocandinas son muy infrecuentes. La creación en el laboratorio de cepas mutantes de *C. albícans* con resistencia a caspofungina ha demostrado que la frecuencia de aparición de estos mutantes es muy baja (1 de 10^s células) y parece indicar un bajo potencial de aparición de resistencia en el marco clínico. De momento no se ha aislado ninguna cepa clínica perteneciente al género *Aspergillus* con reducción de la sensibilidad a este grupo de antifúngicos y tampoco se ha logrado crear cepas resistentes en ningún trabajo de investigación.

El mecanismo de resistencia a caspofungina que se ha caracterizado en mutantes de *C. albicans* generados en el laboratorio se basa en la alteración del complejo enzimático encargado de la síntesis de glucanos, el cual presenta una sensibilidad notablemente menor a la inhibición por este fármaco. Estas cepas contienen mutaciones puntuales en el gen *FKS1* que codifica una proteína integral de membrana (FKS1), la cual constituye la subunidad catalítica del citado complejo enzimático. La mutación en *FKS1* produce cepas resistentes a todas las equinocandinas, aunque continúan siendo sensibles a los polienos y los azoles. No se ha detectado ninguna mutación semejante en el género *Aspergillus,* aunque el gen *FKS1* también desempeña una importante función en las especies pertenecientes a este género.

FLUCITOSINA

La resistencia primaria a flucitosina es infrecuente en las cepas clínicas pertenecientes al género *Candida* o a C. *neoformans.* Sin embargo, se ha referido la aparición de resistencia secundaria en especies de *Candida* y en *C, neoformans* durante la monoterapia con este fármaco.

La resistencia a flucitosina puede aparecer como consecuencia de una disminución de la captación del compuesto (pérdida de actividad permeasa) o la desaparición de una actividad enzimática necesaria para convertir flucitosina en 5-FU (citosina desaminasa) y ácido 5-fluorouridílico (FUMP pirofosforilasa). La uracilo fosforribosil transferasa, otra enzima de la ruta de recuperación piridmidinas, también lleva a cabo una destacada función en la formación de 5-fluorouracilmonofosfato (FUMP) y la pérdida de su actividad basta para conferir resistencia a flucitosina.

AL! LAMINAS

Aunque son posibles los fracasos clínicos durante el tratamiento de las micosis con terbinafina y naftifina, no se ha logrado demostrar que estén relacionados con la resistencia a estos fármacos. Se ha observado que la bomba de expulsión de múltiples fármacos CDR1 emplea terbinafina como sustrato, por lo que podría existir un mecanismo de resistencia a las alilaminas basado en ella.

FACTORES CLÍNICOS QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE RESISTENCIA

El tratamiento antifúngico puede fracasar a nivel clínico incluso cuando el fármaco empleado disponga de actividad frente al hongo causante de la infección. La compleja interacción del organismo anfitrión, el fármaco y el patógeno fúngico se ve influida por diversos factores, como el estado inmunitario del anfitrión, la localización y la gravedad de la infección, la presencia de un cuerpo extraño (p. ej., catéter, injerto vascular), la actividad del fármaco en el foco de la infección, la dosis y la duración del tratamiento, y el cumplimiento terapéutico. Es preciso recordar que la presencia de neutrófilos, la administración de fármacos inmunomoduladores, las infecciones concomitantes (p. ej., por VIH), las intervenciones quirúrgicas, y la edad y el estado nutricional del sujeto pueden revestir una importancia mayor en el desenlace de la infección que la capacidad del antifúngico de inhibir o destruir el microorganismo responsable del proceso.

-

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A ANTIFUNGICOS

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos pretenden determinar la actividad relativa de uno o más fármacos frente al patógeno con el propósito de seleccionar la alternativa terapéutica más adecuada como tratamiento de la infección. Por tanto, las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos se llevan a cabo por las mismas razones por las que se realizan pruebas con fármacos antibacterianos. Las pruebas de sensibilidad a antifúngicos permiten: 1) obtener una estimación fiable de la actividad relativa de dos o más antifúngicos frente al microorganismo estudiado; 2) determinar la correlación existente con la actividad antifúngica *in vivo* y predecir el desenlace más probable del tratamiento; 3) vigilar la aparición de resistencia en una población normalmente sensible de microorganismos, y 4) predecir el potencial terapéutico de los nuevos fármacos en fase de investigación.

Los métodos estandarizados de realización de pruebas de sensibilidad a antifúngicos son reproducibles, precisos y posibles para un laboratorio clínico. En la actualidad, estas pruebas se utilizan de forma cada vez más frecuente como complemento rutinario al tratamiento de las micosis. Se han elaborado diversas directrices con el fin de regular la utiliza-

ción de estas pruebas como complemento de otros estudios analíticos. La aplicación selectiva de las pruebas de sensibilidad a antifúngicos asociada a la identificación del hongo a nivel de especie es especialmente útil en las infecciones de tratamiento complejo. Sin embargo, es preciso recordar que la sensibilidad *in vitro* del microorganismo causante de la infección al antimicrobiano representa únicamente uno de varios factores implicados en la probabilidad de éxito del tratamiento frente a la infección (véase apartado anterior.).

PREGUNTAS

1. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los fármacos antifúngicos del grupo de las equinocandinas?
2. Describa los mecanismos de resistencia a los azotes por parte de *Candida albicans.*
3. ¿Por qué es atractivo el tratamiento combinado con fármacos antifúngicos? Cite un ejemplo de un mecanismo que podría producir sinergia.

Bibliografía

EspineUngroff A, Pfaller MA: Susceptibility test methods: Yeasts and filamentous fungi. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Ghannoum MA, Rice LB: Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, *Clin Microbiol Rev* 12:501-517,1999.

Johnson MD et al: Combination antifungal therapy, *Antimicrob Agents Chemother* 48:693-715, 2004.

Revankar SG, Graybill JR: Antifungal therapy. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Rex JH, Pfaller MA: Has antifungal susceptibility come of age? *ClinlnfectDis* 35:982-989, 2002.

White TC: Mechanisms of resistance to antifungal agents. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.



Diagnóstico de laboratorio de las micosis

Las micosis comprenden un abanico de trastornos que abarca desde infecciones cutáneas superficiales y mucosas que pueden originar irritación local a procesos muy invasivos asociados a patógenos sistémicos y oportunistas clásicos. Las infecciones graves se deben a un grupo cada vez más amplio de patógenos, que engloba hongos patogénicos habituales, como algunas especies de *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, y ciertas especies de *Aspergillus*, junto a formas miceliales hialinas y dermatiáceas menos conocidas (véanse tablas 7-1 y 7-2). La micología médica moderna se ha convertido en el estudio de las micosis causadas por hongos diversos desde un punto de vista taxonómico.

Las micosis oportunistas suponen un destacado reto diagnóstico tanto para los clínicos como para los micólogos debido a la complejidad de la población que conforman los pacientes de riesgo y el abanico cada vez más amplio de hongos capaces de infectar a estos sujetos. El diagnóstico y el tratamiento satisfactorio de las infecciones micóticas en el paciente inmunodeprimido depende, en gran medida, de la aplicación de un abordaje multidisciplinar con participación de los médicos, los micólogos clínicos y los anatomopatólogos.

Este capítulo ofrece una descripción general de los principios de recogida y procesamiento de las muestras necesarias para el diagnóstico de la mayoría de las micosis. Se incluye, asimismo, una revisión de la microscopía directa, los cultivos y las pruebas diagnósticas inmunológicas y moleculares. En varias obras de referencia citadas en la bibliografía puede encontrarse información más detallada sobre estas y otras técnicas empleadas en el diagnóstico de las micosis.

Reconocimiento clínico de las micosis

El diagnóstico precoz de las micosis invasivas requiere un elevado índice de sospecha y el reconocimiento de los factores de riesgo específicos que pueden predisponer a un sujeto determinado a estas infecciones. La sospecha clínica, los antecedentes detallados y la exploración física exhaustiva con investigación de posibles lesiones cutáneas y mucosas, inspección de todos los dispositivos implantados (catéteres, etc.), y exploración oftalmológica minuciosa, los estudios diagnósticos de la imagen, y, finalmente, la obtención de muestras adecuadas para el diagnóstico de laboratorio son unos elementos fundamentales para optimizar el diagnóstico y el tratamiento de las micosis. Por desgracia, aunque algunos hongos pueden asociarse a supuestos «clásicos», como la onicomicosis y las lesiones cutáneas de las extremidades inferiores debidas a alguna especie del género *Fusaríum* en un paciente aquejado de neutropenia o la infección sinusal por una cepa perteneciente al género *Rhizopus* en un sujeto diabético con cetoacidosis, los signos y síntomas clínicos no son específicos de las micosis y, a menudo, carecen de utilidad en la distinción de las infecciones bacterianas y fúngicas en un paciente con riesgo de padecer cualquiera de ellas. Con una frecuencia cada vez mayor, se hace preciso determinar no solamente si el paciente ha contraído una infección por un hongo, sino la identidad del hongo con el fin de planificar el tratamiento y la asistencia clínica más adecuados. Por tanto, el diagnóstico de las micosis en el laboratorio depende de tres enfoques básicos: microbiológico, inmunológico y anatomopatológico (cuadro 71-1). Estos abordajes se complementan con los métodos moleculares y bioquímicos de detección e identificación de microorganismos. La utilización de los más modernos métodos de detección de antígenos y ácidos nucleicos fúngicos podría ser de gran utilidad en el diagnóstico rápido de las micosis.

Diagnóstico convencional de laboratorio

RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

Al igual que sucede en los restantes tipos de procesos infecciosos, el diagnóstico de laboratorio de la infección causada

CUADRO 71-1. Métodos de laboratorio para el diagnóstico de las enfermedades producidas por hongos

Métodos microbiológicos convencionales:
Microscopía directa (tinciones de Gram, Giemsa y calcoflúor)
Cultivo
Identificación
Pruebas de sensibilidad

Anatomopatológicos:
Tinciones rutinarias (H-E)
Tinciones especiales (GMS, PAS, mucicarmina)
Inmunofluorescencia directa
Hibridación *in situ*

Inmunología»:
Anticuerpo
Antfgeno

Moleculares:
Detección directa (amplificación de ácidos nucleicos)
Identificación
Tipaje de cepas

Bioquímicos:
Metabolitos
Componentes de pared celular
Enzimas

GMS, metenamina argéntica de Gomori; H-E, hematoxilina-eosina; PAS, ácido peryódico de Schiff.

por un hongo depende directamente de la recogida correcta de material clínico adecuado y la entrega inmediata de las muestras al laboratorio clínico. La selección de las muestras para cultivo y estudio microscópico se basa no sólo en la información obtenida durante la exploración clínica y radiológica, sino también en la selección del patógeno fúngico que con una probabilidad mayor podría producir un tipo específico de infección (tabla 71-1). Las muestras se deben recoger en condiciones asépticas o después de haber limpiado y descontaminado la zona a muestrear. Es preciso remitir de inmediato una cantidad apropiada de material clínico para su cultivo y estudio microscópico. Lamentablemente, muchas de las muestras remitidas al laboratorio presentan una baja calidad, su cantidad es insuficiente y no son adecuadas para elaborar un diagnóstico. Siempre que sea posible, las muestras deben remitirse en un contenedor estéril hermético y acompañarse de unos antecedentes clínicos relevantes. El laboratorio depende de la información clínica para determinar el método más adecuado de procesamiento de la muestra con el objeto de recuperar el agente etiológico. Los antecedentes clínicos también resultan de utilidad para interpretar los resultados de los cultivos y otras pruebas de laboratorio, en especial cuando se procesan muestras procedentes de zonas no estériles, como el esputo y la piel. Por otra parte, la información clínica alerta al personal del laboratorio de la presencia de un posible patógeno peligroso, como *Coccidioides immitis o Histoplasma capsulatum.*

El transporte de las muestras al laboratorio debe efectuarse sin demora alguna; no obstante, un retraso en el procesamiento de las muestras para su cultivo fúngico puede ser menos perjudicial que en el caso de las muestras remitidas para su estudio bacteriológico, vírico o parasitológico. Por lo general, cuando el procesamiento no vaya a realizarse de inmediato, las muestras para cultivos fúngicos pueden conservarse a 4 °C durante un corto período sin que ello conlleve una pérdida de viabilidad del microorganismo.

De manera semejante a lo que sucede en el diagnóstico bacteriológico, algunas muestras son más adecuadas que otras en el diagnóstico de las micosis (véase tabla 71-1). El laboratorio debe llevar a cabo hemocultivos y cultivos de otros líquidos corporales que suelen ser estériles cuando las indicaciones clínicas señalen un proceso hematógeno o la afectación de un compartimiento cerrado, como el sistema nervioso central. Se deben obtener muestras de biopsia de las lesiones cutáneas y someter el material así obtenido a estudios anatomopatológicos y cultivos. Las infecciones de la mucosa vaginal u oral se diagnostican más correctamente por su presentación clínica y los resultados de la microscopía directa de las secreciones o raspado mucosos, ya que en los cultivos suelen crecer otros microorganismos pertenecientes a la microflora normal o, incluso, contaminantes. De igual modo, el diagnóstico de las micosis gastrointestinales ha de basarse en los resultados de la biopsia y la exploración anatomopatológica en mayor medida que en los cultivos. La recogida 24 horas de esputo u orina no se considera apropiada en la exploración micológica, ya que el material suele estar cubierto de otras especies bacterianas y fúngicas contaminantes.

TINCIONES Y EXPLORACIÓN POR MICROSCOPÍA DIRECTA

En general, se considera que el estudio por microscopía directa de los cortes hísticos y las muestras clínicas constituye uno de los métodos más rápidos y rentables de diagnosticar las micosis. La detección de la presencia de levaduras o hífas a nivel microscópico en un tejido puede lograrse en un período inferior a una hora, mientras que es posible que los resultados del cultivo no estén disponibles hasta pasados varios días o, incluso, semanas. En algunos casos, la microscopía permite no solamente detectar el hongo, sino identificarlo por medio sus inconfundibles características morfológicas. En concreto, la detección de quistes representativos, células levaduriformes o esférulas puede hacer posible un diagnóstico etiológico de infecciones por *Pneumocystis jiroveci (carinü),* H. *capsulatum, Blastomyces dermatitidis* o *C. immitis,* respectivamente. A pesar de que el aspecto morfológico de una células fúngica de *Candida,* un cigomiceto o *Trichospomn* en los tejidos puede permitir elaborar el diagnóstico del tipo de infección (p. ej., candidiasis, cigomicosis, tricosporonosis), la identificación de la especie causante de la misma quedaría pendiente a la espera de los resultados del cultivo. La detección microscópica de los hongos en el tejido orienta la selección del método de cultivo más adecuado al tiempo que ayuda a determinar la relevancia de los resultados de estos

TABLA 71-1. Localizaciones corporales, recogida de muestras y técnicas diagnósticas en algunas micosis

localizador! de la infección y del microorganismo infectante	Procedencia de muestras	Método de recogida	Técnica diagnóstica
Sangre			
Género *Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum,* género *Fusaríum, Aspergillus terreas, Penicillium marneffei*	Sangre total	Venopunción (estéril)	Cultivo, caldo Cultivo, lisis-centrifugación
	Suero	Venopunción (estéril)	Antígeno *(Candida, Cryptococcus* e *Histoplasma);* amplificación de ácidos nucleicos
	Orina	Estéril	Antígeno *(Histoplasma)*
Médula ósea			
Histoplasma capsulatum, Penicillium marneffei	Aspirado	Estéril	Estudio microscópico, cultivo
	Suero	Venopunción (estéril)	Serología *(Histoplasma),* antígeno, anticuerpo
	Orina	Estéril	Antígeno *(Histoplasma)*
Sistema nervioso central			
Género *Candida, Cryptococcus neoformans,* género *Aspergillus,* género *Scedosporium,* hongos filamentosos dermatiáceos	Líquido raquídeo	Estéril	Estudio microscópico, cultivo, antígeno *(Cryptococcus)*
	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar tejidos)
	Suero	Estéril	Antígeno criptocócico
Hueso y articulación			
Género *Candida,* género *Fusaríum,* género *Aspergillus, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Penicillium marneffei, Sporothríx schenckii*	Aspirado	Estéril	Estudio microscópico, cultivo
	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar tejidos)
	Suero	Venopunción	Serología, antígeno, anticuerpo
Ojo			
Género *Fusaríum,* género *Candida, Cryptococcus neoformans,* Género *Aspergillus,* cigomicetos	Córnea	Raspado o biopsia	Estudio microscópico, cultivo
	Líquido vitreo	Aspirado estéril	Estudio microscópico, cultivo
Aparato urogenital			
Género *Candida, Cryptococcus neoformans, Trichosporon, Rhodotorula.* Rara vez: *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis*	Orina	Estéril	Estudio microscópico, cultivo
	Secreciones vaginales, uretrales o prostéticas	Extendido, en solución salina	Estudio microscópico Preparación en fresco Cultivo calcoflúor/KOH
	Suero	Venopunción	Serología (anticuerpo)
	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar tejidos)
Aparato respiratorio			
Cryptococcus neoformans, género *Aspergillus,* género *Fusaríum,* cigomicetos, *Scedosporium apiospermum,* hongos filamentosos dermatiáceos, hongos dimórficos endémicos, *Pneumocystis jiroveci (carinii)*	Esputo	Inducido, sin conservante	Estudio microscópico, cultivo
	Lavado	No conservante	Estudio microscópico, cultivo
	Transbronquial	Aspirado o biopsia	Estudio microscópico, cultivo
	Biopsia de pulmón abierta	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar tejidos)
	Suero	Venopunción	Serología, antígeno, anticuerpo, amplificación de ácidos nucleicos
	Orina	Estéril	Antígeno (género *Histoplasma)*

(Continúa)

TABLA 71-1. Localizaciones corporales, recogida de muestras y técnicas diagnósticas en algunas micosis *(cont)*

totalización de la infección y del microorganismo infectante	Procedencia de muestras	Método de recogida	Técnica diagnóstica
Piel y membranas mucosas			
Género *Candida, Cryptococcus neoformans,* género *Trichosporon,* género *Aspergillus,* cigomicetos, género *Fusarium,* hongos filamentosos dermatiáceos, hongos dimórficos endémicos, *Sporothrix schenckü*	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar tejidos)
	Mucosa	Extendido en solución salina	Estudio microscópico Preparación en fresco, calcoflúor/KOH Cultivo
	Raspado de piel	No estéril	Calcoflúor/KOH
	Suero	Venopunción	Serología, antígeno, anticuerpo Amplificación ácidos nucleicos
	Orina	Estéril	Antígeno *(Histoplasma)*
Varias localizaciones sistémicas			
Género *Candida, Cryptococcus neoformans, Trichosporon,* hongos filamentosos hialinos, hongos filamentosos dermatiáceos, hongos dimórficos endémicos	Sangre completa	Venopunción (estéril)	Cultivo, caldo Cultivo, lisis-centrifugación
	Suero	Venopunción (estéril)	Serología Antígeno, anticuerpo Amplificación ácidos nucleicos
	Orina	Estéril	Antígeno *(Histoplasma)*
	Biopsia	Estéril, no estéril para estudio anatomopatológico	Estudio microscópico, cultivo (sin triturar tejidos)

Adaptado de Pfaller MA, McGinnis MR: The laboratory and clinical mycology. In Anaissie E), McGinnis MR, Pfaller MA: *Clinical Mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

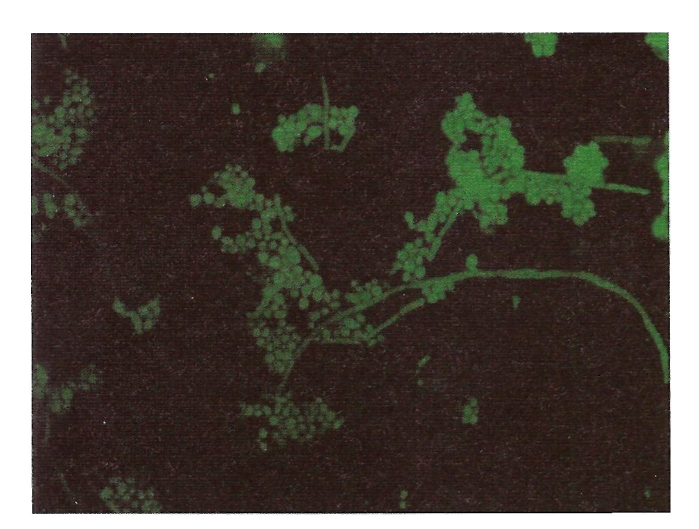


FIGURA 71-1. Tinción con blanco calcoflúor que muestra la presencia de levaduras de gemación y seudohifas de *Candida albicans.*

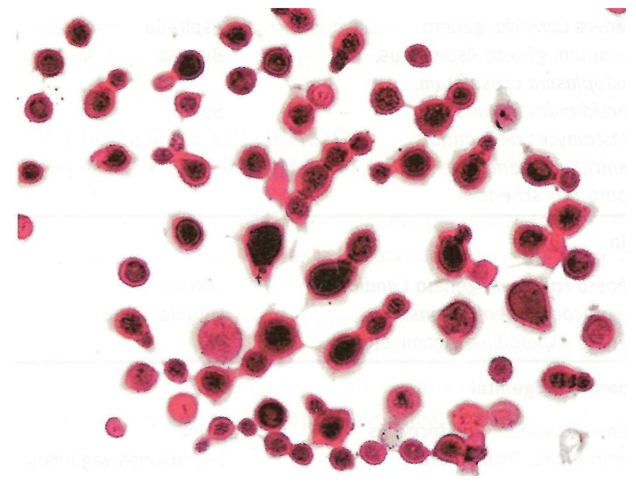


FIGURA 71-2. Tinción de Gram de *Cryptococcus neoformans.* Las levaduras de gemación encapsuladas de tamaño variable presentan un patrón moteado debido a la irregular retención de la tinción de cristal violeta.

cultivos. Esto último es especialmente cierto cuando el microorganismo aislado en los cultivos forma parte de la microflora normal o se encuentra con frecuencia en el ambiente.

La microscopia directa tiene una clara utilidad en el diagnóstico de las micosis, aunque puede obtener resultados falsos negativos o falsos positivos. La microscopia dispone de una sensibilidad menor que los cultivos, y la obtención de resultados negativos no descarta la existencia de una micosis.

Se emplean diversas tinciones y técnicas microscópicas para detectar y caracterizar directamente los hongos en muestras clínicas (tabla 71-2). Los abordajes utilizados más a menudo en el laboratorio de micología clínica son el reactivo fluorescente blanco calcoflúor o la tinción de frotis y las preparaciones con tinciones de Gram o de Giemsa. El blanco calcoflúor tiñe las paredes celulares de los hongos haciendo que emitan fluorescencia, lo que hace posible su detección de forma más fácil y rápida (figura 71-1). La tinción de Gram resulta de utilidad en la detección de levaduras de géneros como *Candida* y *Cryptococcus* (figura 71-2), aunque también tiñe las hifas de hongos filamentosos, como los incluidos en *Aspergilius* (fi-

TABLA 71-2. Algunos métodos y tinciones empleados de forma frecuente en la detección por microscopía directa de elementos fúngicos en muestras clínicas

Método/Tinción	Utilización	Comentarios
Blanco calcoflúor	Detección de todos los hongos, entre ellos *Pneumocystis jiroveci (carinii)*	Rápido (1-2 min); detecta quitina de pared fúngica por fluorescencia brillante. Empleada en combinación con KOH. Precisa de un microscopio de fluorescencia con filtros adecuados. La fluorescencia de fondo puede dificultar el estudio de algunas muestras
Tratamiento con anticuerpos monoclonales fluorescentes	Examen de muestras respiratorias para detectar *P. jiroveci (carinii)*	Método sensible y específico de detección de quistes de *P. jiroveci (carinii).* No tiñe las formas extracísticas (tróficas)
Tinción de Giemsa	Examen de médula ósea, frotis de sangre periférica, preparaciones hísticas touch, y muestras respiratorias	Detecta formas intracelulares de *Histoplasma capsulatum* y formas tanto intraquísticas como tróficas de *P. jiroveci (carinii).* Ni tiñe la pared quística del género *Pneumocystis.* Tiñe otros microorganismos además de los pertenecientes a los géneros *Histoplasma* y *Pneumocystis*
Tinción de Gram	Detección de bacterias y hongos	Se realiza con frecuencia en las muestras clínicas. Tiñe la mayor parte de las levaduras y las hifas presentes en las mismas. Casi todos los hongos son grampositivos, aunque algunos muestran un patrón moteado o aparecen como gramnegativos, como *Cryptococcus neoformans*
Hematoxilina-eosina	Tinción histológica con fines generales	Tinción más adecuada para mostrar la reacción en el tejido infectado. Tiñe casi todos los hongos, aunque puede resultar complicado diferenciar del fondo la presencia de un número bajo de microorganismos. Es útil para revelar el pigmento natural de los dermatiáceos
Metenamina argéntica de Gomori	Detección de hongos en cortes histológicos y quistes de *P. jiroveci (carinii)* en muestras respiratorias	Tinción más adecuada para detectar hongos. Tiñe las hifas y las levaduras adoptan una coloración negra frente a un trasfondo verde. Suele realizarse en el laboratorio de anatomopatología
Mucicarmina	Tinción anatomopatológica de mucina	Resulta útil para mostrar la presencia de material capsular de *Cryptococcus neoformans.* También puede teñir las paredes celulares de *Btastomyces dermatitidis* y *Rhinosporidium sieberi*
Ácido peryódico de Schiff (PAS)	Tinción histológica de hongos	Tiñe tanto levaduras como hifas en los tejidos. Los artefactos positivos para esta tinción pueden remedar células de levadura

Adaptado de Pfaller MA, McGinnis MR: The laboratory and clinical mycology. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA: *Clinical Mycology,* New York, 2003, Churchil Livingstone.

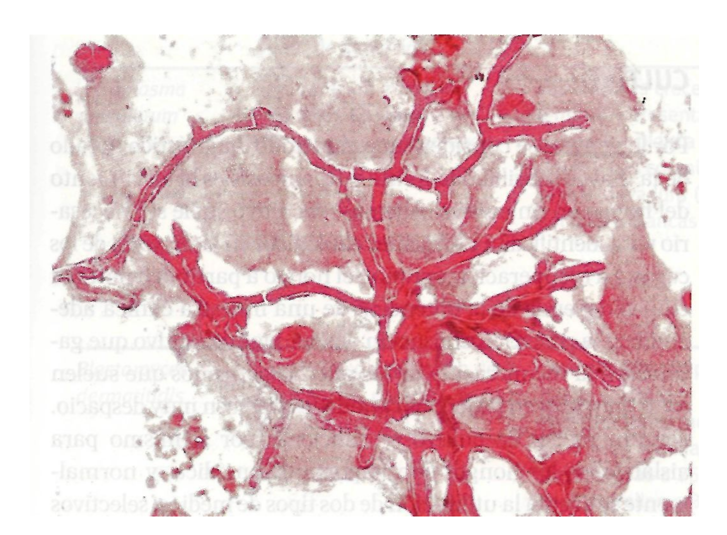


FIGURA 71-3. Tinción de Gram de *Aspergillus.* Esta muestra no retuvo la tinción de cristal violeta, por lo que los microorganismos aparecen como gramnegativos.

gura 71-3). Generalmente, los hongos son grampositivos, aunque pueden adoptar un aspecto moteado o gramnegativo (véanse figuras 71-2 y 71-3). La tinción de Giemsa es especialmente útil para detectar las formas levaduriformes intracelulares de *H. capsulatum* en frotis de sangre periférica, médula ósea o preparaciones *touch* de tejidos (figura 71-4).

El patógeno respiratorio *P. jiroveci {carinii)* se detecta en muestras de esputo inducido o en material clínico obtenido por broncoscopia. Los quistes pueden teñirse mediante la tinción de metenamina argéntica de Gomori (GMS) (figura 71-5) o un anticuerpo monoclonal fluorescente, mientras que las formas trófica e intracística lo hacen con la tinción de Giemsa (figura 71-6).

Otras tinciones, como la tinción de hematoxilina-eosina (H-E), GMS y el ácido peryódico de Schiff (PAS) se realizan en el laboratorio de citología y/o anatomopatología con el fin de detectar la presencia de hongos en preparaciones citológicas, aspirados con aguja fina, tejidos, líquidos corporales y exu-

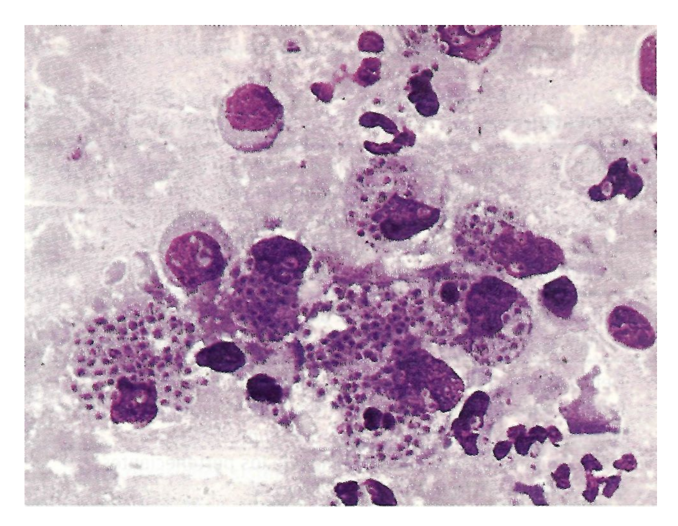


FIGURA 71-4. Tinción de Giemsa que muestra formas levaduriformes intracelulares de *Histoplasma capsulatum.*

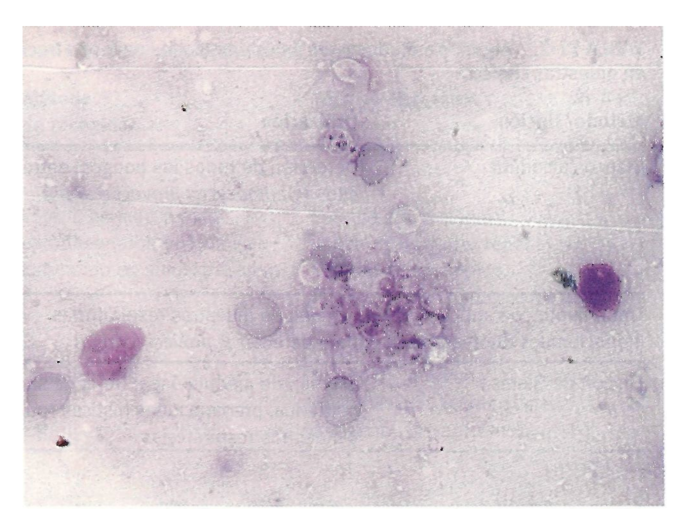


FIGURA 71-6. Tinción de Giemsa que revela la presencia de formas intraquísticas y tróficas de *Pneumocystis jiroveci (carínü).*

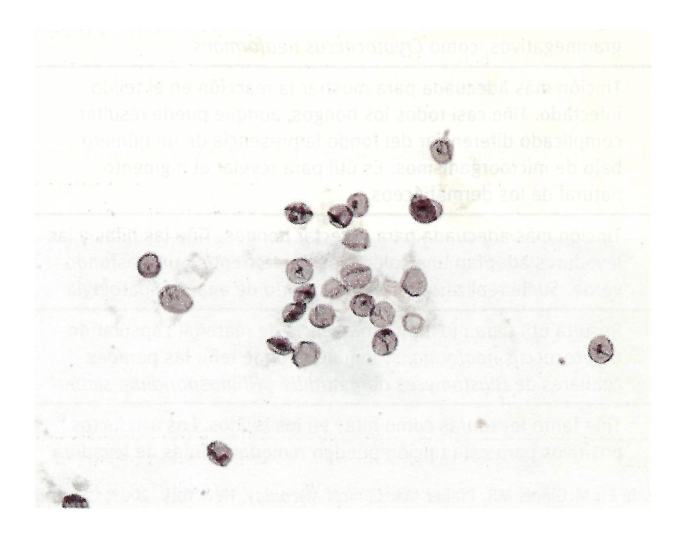


FIGURA 71-5. Tinción de plata de quistes de *Pneumocystis jiroveci (carínü).*

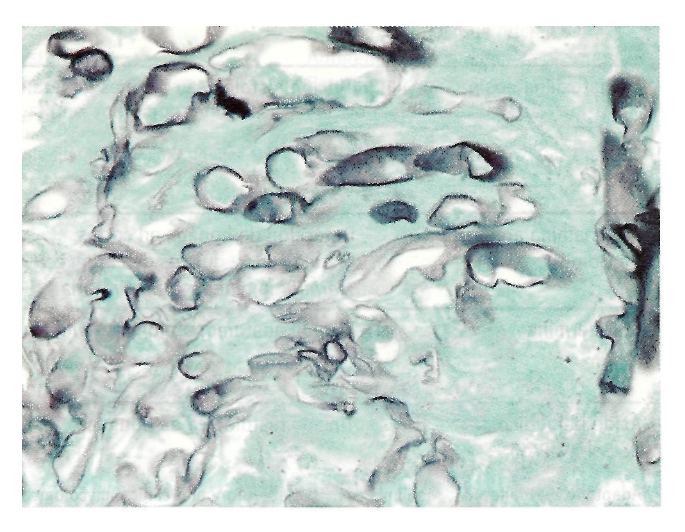


FIGURA 71-7. Tinción de plata de *Rhizopus.*

dado (véanse tablas 71-1 y 71-2). Estas tinciones son capaces de detectar la presencia de hongos como *B. dermatitidis, H. capsulatum, C. immitis,* especies del género *Candida, C. neoformans* y las hifas de los cigomicetos (figura 71-7), *Aspergülus* y otros hongos filamentosos. Los hongos se visualizan por medio de la tinción H-E, aunque esta técnica puede pasar por alto un pequeño número de microorganismos. Las tinciones con mayor especificidad para hongos son las tinciones GMS y PAS, las cuales resultan de utilidad para detectar cantidades bajas de microorganismos y definir con claridad las características distintivas de la morfología fúngica. El estudio histológico de tejido fijado permite determinar si existe invasión del tejido por el hongo o bien se encuentra solamente en su superficie; esta información ayuda a diferenciar la infección de la colonización. Las características morfológicas microscópicas de algunos de los hongos patógenos más frecuentes se recogen en la tabla 71-3.

CULTIVO

Por lo general se considera que el método diagnóstico dotado de la mayor sensibilidad frente a las micosis es el aislamiento del hongo en un cultivo. Además, el cultivo suele ser necesario para identificar a los agentes etiológicos en la mayoría de los casos. La recuperación óptima del hongo a partir del material clínico depende de la obtención de una muestra clínica adecuada y la posterior utilización de métodos de cultivo que garanticen la recuperación de los microorganismos que suelen estar presentes en pequeñas cantidades y crecen muy despacio. Ningún medio de cultivo es suficiente por sí mismo para aislar todos los hongos con importancia médica, y normalmente se acepta la utilización de dos tipos de medios: selectivos y no selectivos. El medio no selectivo permite el desarrollo de levaduras y formas filamentosas de crecimiento rápido, así como de los hongos exigentes desde el punto de vista nutri-

TABLA 71-3. Características de algunos hongos oportunistas y patógenos en muestras clínicas y cultivo

Hongo	Características morfológicas microscópicas en muestras clínicas	Características morfológicas en cultivo		Otras pruebas de identificación
		Macroscópicas	Microscópicas	
Género *Candida*	Levaduras de gemación ovaladas, diámetro de 2-6 mm. Pueden aparecer hifas y seudohifas	Morfología variable. Las colonias suelen ser pálidas, de blancas a amarronadas, y opacas. Pueden presentar una morfología lisa o rugosa	Grupos de blastoconidias, seudohifas y/o clamidiosporas terminales en algunas especies	Producción de tubo germinal por *Candida albicans, Candida dubliniensis* y *Candida stellatoidea.* Asimilación de hidratos de carbono. Morfología en agar harina de maíz
Cryptococcus neoformans	Levaduras de gemación esféricas de tamaño variable (2-15 mm). Pueden presentar cápsula. No forman hifas ni seudohifas	Las colonias son brillantes, mucoides, en forma de domo y de coloración crema a amarronada	Células esféricas de gemación en diversos tejidos. Presencia de cápsula. No forman seudohifas. Las células pueden tener numerosas yemas de base estrecha	Pruebas para ureasa (+), fenoloxidasa (+), y nitrato reductasa (-). Aglutinación de látex o prueba EIA frente al antígeno polisacarídico. Tinciones de mucicarnina y melanina en muestras hísticas
Aspergillus	Hifas tabicadas con ramificaciones dicotómicas de anchura uniforme (3-6 mm)	Dependen de la especie. *A. fumigatus:* verde-azulado a gris; *A. flavus,* amarillo-verdoso; *A. niger.* negro	Dependen de la especie. Conidióforos con vesículas hipertrofiadas recubiertas de métulas o fiálides en forma de matraz. Las hifas son hialinas y tabicadas	Identificación basada en la morfología microscópica y de las colonias
Cigomicetos	Hifas paucitabicadas anchas de delgada pared, tamaño de 6-25 mm con lados no paralelos y ramificaciones aleatorias. Las hifas se tiñen mal con la tinción GMS y suelen hacerlo bien con la tinción H-E	Las colonias crecen de forma rápida, son lanosas y de coloración gris-amarronada a gris-negruzca	Hifas anchas en forma de cinta con tabiques infrecuentes. El esporangióforo produce esporangios o esporangiolos. Algunas especies presentan rizoides	Identificación basada en las características morfológicas microscópicas
Hongos filamentosos dermatiáceos (véase tabla 7-3)	Hifas pigmentadas (marrones o negras) de anchura comprendida entre 2-6 mm. Pueden ser ramificadas o no ramificadas. Suelen estrecharse en el punto de septación	Las colonias suelen crecer con rapidez, son lanosas, y de color gris, verde aceituna, negro o marrón	Dependen del género y la especie. Las hifas presentan pigmentación. Las conidias pueden aparecer aisladas o formando cadenas, y ser lisas o rugosas y dermatiáceas	Identificación basada en la morfología microscópica y de las colonias
Histoplasma capsulatum	Levaduras de gemación pequeñas (2-4 mm) en el interior de los macrófagos	Las colonias crecen con lentitud y presentan una coloración blanca o beis (25 °C). Las colonias de la fase de levadura (37 °C) son lisas, blancas y pálidas	Delgadas hifas tabicadas que originan macroconidias tuberculadas y microconidias de pared lisa (25 °C). Producen levaduras de gemación ovaladas de pequeño tamaño a 37 °C	Demostración del dimorfismo regulado por temperatura mediante la conversión de la fase micelial a la fase de levadura a 37 °C. Pruebas de exoantígeno y ácidos nucleicos posibilitan su identificación sin conversión de fase
Btastomyces dermatitidis	Levaduras de gemación de base ancha, pared gruesa y gran tamaño (8-15 mm)	Las colonias comprenden desde colonias levaduriformes membranosas a colonias miceliales blancas algodonosas a 25 °C. Cuando se desarrollan a 37 °C, estas últimas son arrugadas, plegadas y glabras	Hifas tabicadas hialinas con conidias lisas formadas por una sola célula (25 °C). Levadura de gemación de pared gruesa y gran tamaño a 37 °C	Demostración del dimorfismo regulado por temperatura; pruebas de exoantígeno y ácidos nucleicos

EIA, enzimoinmunoanalisis; GMS, metenamina argéntica de Gomori; H-E, hematoxilina-eosina.

(Continúa)

TABLA 71-3. Características de algunos hongos oportunistas y patógenos en muestras clínicas y cultivo *(cont.)*

Hongo	Características morfológicas microscópicas en muestras clínicas	Características morfológicas en cultivo: Macroscópicas	Características morfológicas en cultivo: Microscópicas	Otras pruebas de identificación
Coccidioides immitis	Esférulas esféricas de gruesa pared, 20-200 mm. Las esférulas maduras contienen pequeñas endosporas (2-5 mm)	Inicialmente las colonias son húmedas y lampiñas; se vuelven rápidamente suaves y de color gris y blanco con un dorso tostado o marrón	Hifas hialinas con artroconidias rectangulares separadas por células de separación vacías	Pruebas de exoantígeno y ácidos nucleicos
Sporothríx schenckii	Células levaduriformes de tamaño variable. Algunas pueden adoptar una morfología elongada o «de puro». La reacción hística forma cuerpos asteroides	Inicialmente, las colonias son lisas, húmedas y levaduriformes; se tornan aterciopeladas conforme desarrollan hifas aéreas (25 °C). Aparecen como colonias pálidas amarronadas a 37 °C	Delgadas hifas tabicadas con ramificaciones. Las conidias aparecen en grupos en forma de roseta en el vértice del conidióforo (25 °C). Levaduras de gemación de tamaño variable a 37 °C	Demostración del dimorfismo regulado por temperatura; pruebas de exoantígeno y ácidos nucleicos
Penicillium marneffei	Células de levadura ovaladas con tabiques presentes en el interior de la célula anfitriona	Las colonias producen un pigmento rojo difusible a 25 °C	Hifas tabicadas con métulas, fiálides con cadenas de conidias en una distribución de «brocha» (25 °C). Las células en fase de levadura se dividen mediante fisión (37 °C)	Demostración del dimorfismo regulado por temperatura
Pneumocystis jiroveci (carínii)	Quistes redondos, colapsados o en forma de media tuna. Las formas tróficas se observan mediante tinciones especiales	No aplicable	No aplicable	Tinción de inmunofluorescencia, GMS, Giemsa, azul de toluidina (véase tabla 71-2)

cional y de crecimiento más lento. Los hongos son capaces de proliferar en casi todos los medios de cultivo usados para las bacterias; no obstante, su crecimiento puede ser lento y se recomienda la inoculación de un medio más enriquecido, como agar de extracto de corazón y cerebro (BHI) o agar SABHI (dextrosa de Sabouraud y BHI). En general, la recuperación óptima de hongos dimórñcos exigentes desde el punto de vista nutricional, como *H. capsulatum* y B. *dermatitidis,* a partir del material clínico suele requerir un medio con sangre, como BHI con un 5-10% de sangre de carnero. A menudo se añade cicloheximida con el propósito de inhibir las levaduras y las formas miceliales de crecimiento más rápido que están presentes en la muestra como contaminantes. Aunque este compuesto no afecta a los patógenos dimórficos endémicos, inhibe la proliferación de un gran número de patógenos oportunistas (como algunos incluidos en *Candida o Aspergillus)* que también podrían ser responsables de la infección. Por ello, se debe combinar siempre un medio con cicloheximida con otros medios complementarios carentes de esta molécula. Las muestras que podrían presentar contaminación bacteriana deben inocularse en medios selectivos, como SABIH o BHI complementados con antibióticos (a menudo se emplea penicilina asociada a estreptomicina). Ciertos hongos pueden precisar de medios especializados. Por ejemplo, la recuperación óptima de *Malassezia fúrfur,* un patógeno que produce infecciones cutáneas superficiales y en catéteres vasculares exige la utilización de un medio que contenga aceite de oliva u otra fuente de ácidos grasos de cadena larga.

La detección de una fungemia es un importante componente del diagnóstico de una micosis invasiva. Aunque es posible la contaminación de los hemocultivos por un hongo, la obtención de resultados positivos para hongos en la mayoría de estos cultivos se considera significativa. Por desgracia, los hemocultivos arrojan con frecuencia resultados negativos a pesar de la presencia de enfermedad diseminada, en especial cuando el microorganismo que ha causado la infección es una forma micelial. La detección de las fungemias ha mejorado como consecuencia del desarrollo de instrumentos de monitorización continua de los hemocultivos con medios de cultivo mejorados que tienen en cuenta las necesidades de crecimiento de los hongos y las bacterias. Junto a estos sistemas basados en caldos de cultivo, el método de lisis-centrifugación constituye una herramienta flexible y sensible de detección de la fungemia provocada por levaduras y patógenos dimórficos (véase tabla 71-1).

Tras su inoculación, los cultivos fúngicos han de incubarse en una atmósfera aerobia, a una temperatura adecuada y durante un período suficiente para permitir la recuperación del hongo a partir de las muestras clínicas. La mayoría de los

hongos crece bien a una temperatura comprendida entre 2 5 °C y 30 °C, si bien la mayor parte de las especies pertenecientes al género *Candida* se recupera de hemocultivos incubados a temperaturas entre 35 °C y 3 7 °C. Las placas de cultivo deben sellarse con cinta permeable al gas con el fin de evitar su deshidratación. Las muestras remitidas para el cultivo fúngico suelen incubarse durante 2 semanas; sin embargo, la mayor parte de los hemocultivos se torna positivo en un plazo de 5 a 7 días. La determinación de la importancia clínica de una cepa fúngica debe efectuarse en colaboración con el médico responsable a la vista de la situación clínica del paciente.

IDENTIFICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE DISTINTOS HONGOS

La determinación de la identidad del agente etiológico causante de una micosis puede influir directamente en el pronóstico y las consideraciones terapéuticas. Cada vez parece más claro que un abordaje terapéutico basado en un único fármaco, como la utilización de anfotericina B en monoterapia, resulta una opción inadecuada frente a la mayoría de las infecciones fúngicas (véase capítulo 70). La identificación de los patógenos fúngicos puede tener también otras implicaciones diagnósticas y epidemiológicas. Conocer el género y la especie del agente infeccioso permite también acceder a los datos contenidos en los registros fúngicos y las publicaciones especializadas, en las que la experiencia de otros autores puede orientar la evolución clínica de la infección y la respuesta al tratamiento, en especial en las micosis oportunistas más infrecuentes.

El primer paso de la identificación de una cepa fúngica consiste en la diferenciación de un hongo levaduriforme de una forma micelial. La morfología macroscópica de las colonias suele orientar el proceso, ya que los hongos levaduriformes crean colonias opacas pálidas, mientras que las formas filamentosas dan lugar a grandes colonias filamentosas de textura, color y topografía variables. El estudio microscópico delimita en mayor medida el proceso y, a menudo, es suficiente para identificar numerosas especies de hongos (véase tabla 71-3). Dependiendo del hongo en cuestión, la identificación a nivel de género y especie puede precisar de un estudio microscópico más detallado con el fin de definir las estructuras características. La identificación de levaduras suele requerir pruebas bioquímicas y fisiológicas adicionales, mientras que la de levaduras y hongos filamentosos se ve facilitada por su caracterización especializada mediante técnicas inmunológicas y de biología molecular.

La identificación de los hongos levaduriformes a nivel de especie suele exigir la determinación de las características bioquímicas y fisiológicas del microorganismo junto con la evaluación de su morfología microscópica (véase tabla 71-3); sin embargo, la identificación definitiva de un hongo filamentoso se basa casi exclusivamente en su morfología microscópica. Entre las características destacadas se encuentran la forma, el método de producción y la organización de las conidias o las esporas, así como el tamaño y el aspecto de las hifas. La preparación del material para su estudio microscópico ha de efectuarse de tal modo que origine una alteración mínima de la organización de las estructuras reproductivas y sus conidias o esporas. La determinación de la presencia de melanina y dimorfismo térmico también son importantes. Las pruebas inmunológicas y/o basadas en sondas de ácidos nucleicos se emplean frecuentemente para identificar los patógenos dimórficos endémicos, y la secuenciación de ácidos nucleicos es un complemento a la identificación de diversos hongos filamentosos. La tabla 71-3 recoge las características de algunos hongos patógenos filamentosos y dimórficos aislados de forma frecuente.

Marcadores inmunológicos, moleculares y bioquímicos en la detección directa de las micosis invasivas

Las pruebas diagnósticas rápidas, sensibles y específicas permitirían la aplicación más oportuna y centrada de medidas terapéuticas específicas. Por ello, las pruebas de detección de anticuerpos y antígenos, metabolitos y ácidos nucleicos específicos para hongos resultan muy atractivas. Estas áreas han avanzado considerablemente a lo largo de los últimos años (tabla 71-4), aunque, con pocas excepciones, aún se encuentran restringidas a laboratorios de referencia o estudios de investigación.

La determinación de los títulos séricos de anticuerpos y/o antígenos puede ser útil para diagnosticar infecciones por hongos y también permite controlar la evolución de la enfermedad y la respuesta del paciente a la enfermedad cuando se llevan a cabo de forma seriada. No obstante, con excepción de las pruebas serológicas para histoplasmosis y coccidioidomicosis, la mayor parte de las pruebas humorales carece de la sensibilidad y la especificidad necesarias para el diagnóstico de las micosis invasivas.

La detección de antígenos citoplásmicos o de la pared celular del hongo y de metabolitos en suero u otros líquidos corporales representa el método más directo de diagnóstico serológico de una micosis invasiva (véase tabla 71-4). Los mejores ejemplos de este abordaje son las pruebas comercializadas para la detección de antígenos polisacarídicos de C. *neoformans* y *H. capsulatum,* las cuales han demostrado ser muy útiles en el diagnóstico rápido de la meningitis criptocócica y la histoplasmosis diseminada, respectivamente. Se han comercializado inmunoensayos de detección de galactomanano de *Aspergillus* y mañano de *Candida,* aunque no se ha determinado aún su utilidad clínica.

Otro componente de la pared celular específico de los hongos es el |3-(l,3)-glucano, el cual se puede detectar en el suero de los pacientes infectados por *Candida* o *Aspergillus* mediante su interacción en la prueba de lisado de amebocitos de *Limulus.* Los estudios sobre la utilización de esta prueba para P-glucano, que indica la presencia del hongo pero no identifi-

TABLA 71-4. Marcadores antigénicos, bioquímicos y moleculares para la detección directa de las micosis invasivas

Microorganismo	Componentes de la pared celular o cápsula	Antígenos citoplásmicos	Metabolitos	Secuencias de ADN genómico*
Candida	Mananos LA RÍA EIA P-(l,3)-glucanos Prueba de usado de amebocitos de *Limuius* Quitina Espectrofotometría	Enolasa EIA Inmunotransferencia Anticuerpo antienolasa EIA Producto de 47 kDa procedente de la degradación de HSP-90 Enzimoinmunoanálisis o prueba de ¡nmunovaloración	D-arabinitol GLC/FID enzimático rápido Espectroscopia de masas/GLC	Gen de actina Gen de quitina-sintetasa Gen *P450* ITS Genes de ARN ribosomal
Cryptococcus neoformans	Polisacárido capsular LA EIA		D-manitol Espectroscopia de masas GLC	Genes de ARN ribosomal ITS GenURA5
Aspergillus	Galactomanano LA EIA RÍA P-(l,3)-glucanos Prueba de lisado de amebocitos de *Limuius* Quitina Espectrofotometría		D-manitol GLC/FID Espectroscopia de masas/GLC	Gen *P450* Genes de ARN ribosomal ITS Gen de proteasa alcalina Genes mitocondriales
Btastomyces dermatitidis	Pared celular RÍA para proteína de adhesión de pared celular de 120 kDa			Genes de ARN ribosomal ITS
Histoplasma capsulatum	Pared celular RÍA y EIA para antígeno polisacarídico			Genes de ARN ribosomal ITS
Peniciltium marneffei	Manoproteína de pared celular EIA			ITS
Coccidioides immitis				Genes de ARN ribosomal

Adaptado de Mujeeb 1 et al: Fungiand fungal ¡nfections. In McClatcheyKD, editor: *Clinical laboratory medicine, ed* 2, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkíns.
EIA, enzimoinmunoanálisis; FID, detector por ionización de llama; GLC, cromatografía líquida de gases; ITS, región espadadora; LA, aglutinación de látex; *P450,* gen de desmetilasa C-14 lanosterol; RÍA, radioinmunoensayo.
*Todas las secuencias se han detectado mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

ca el género responsable de la infección, han obtenido unos resultados prometedores en ciertas poblaciones muy seleccionadas de pacientes.

La detección de metabolitos fúngicos podría utilizarse en el diagnóstico rápido de la candidiasis y la aspergilosis (véase tabla 71-4). La detección de D-arabinitol en el suero parece ser indicativa de una candidiasis diseminada por vía hematógena, mientras que la detección de concentraciones elevadas de D-manitol en el líquido de lavado broncoalveolar puede ser útil en el diagnóstico de la aspergilosis pulmonar. La utilidad diagnóstica de la detección de metabolitos continúa siendo incierta debido fundamentalmente a la falta de pruebas comerciales y a problemas de variabilidad de la sensibilidad y la especificidad dependientes del método.

La aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el fin de detectar ácidos nucleicos específicos del hongo directamente en el material clínico parece ser una técnica prometedora en el diagnóstico rápido de las micosis. Se han investigado diversas secuencias diana, las cuales tendrían un posible valor diagnóstico para la mayor parte de los hongos patógenos oportunistas y sistémicos más frecuentes (véase tabla 71-4). Los adelantos que han aparecido más recientemente, como la PCR a tiempo real y la tecnología de *chips* génicos, facilitarán el uso generalizado de

estas técnicas, aunque de momento no se dispone de ellas en casi ningún laboratorio de micología.

Junto a la detección de los hongos en el material clínico, los métodos inmunológicos y moleculares han demostrado su utilidad en la identificación de hongos en cultivo. Las sondas de ácidos nucleicos son útiles para identificar a los patógenos dimórficos endémicos, y el análisis de las secuencias de ADN ribosómico se está aplicando actualmente a levaduras y hongos filamentosos oportunistas frecuentes y poco frecuentes. Las pruebas de inmunodifusión de exoantígenos se han empleado extensamente para identificar *H. capsulatum, B. dermatitidis* y *C. immitis,* y obvian la necesidad de demostrar su dimorfismo térmico en el proceso de identificación de estos patógenos (véase tabla 71-3).

PREGUNTAS

1. ¿Por qué es importante conocer qué hongo está causando una infección determinada?
2. El método de laboratorio empleado para identificar levaduras difiere del aplicado a formas miceliales. ¿En qué difiere y a qué se debe esta diferencia?
3. Comente los distintos métodos de identificación de los patógenos dimórficos endémicos.

A. ¿Qué ventajas presenta la exploración por microscopia directa del material clínico en el diagnóstico de una micosis?

Bibliografía

Merz WG, Roberts GD: Algorithms for detection and identification of fungi. In Murray PR et al, editors: *Manual of clínica! microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Mujeeb I et al: Fungi and fungal infections. In McClatchey KD. editor: *Clinical laboratory medicine,* ed 2, Philadelphia, 2002 Lippincott Williams & Wilkins.

Pfaller MA, McGinnis MR: The laboratory and clinical mycology. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA: *Clinical mycohai,.* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Yeo SE Wong B: Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections, Clin *Microbiol Rev* 15: 465-484,2002.



Micosis superficiales y cutáneas

Las micosis que afectan a la piel y las estructuras cutáneas son muy frecuentes. Estas infecciones suelen clasificarse en, función de las estructuras colonizadas o invadidas por los hongos en los siguientes grupos:

1. **Micosis superficiales,** que se limitan a las capas más externas de la piel y el cabello.
2. **Micosis cutáneas,** que afectan a capas más profundas de la epidermis y sus anejos, el cabello y las uñas.
3. **Micosis subcutáneas,** que afectan a la dermis, los tejidos subcutáneos, el músculo y las fascias.

Las micosis subcutáneas se describen aparte en el capítulo 73. Este capítulo se centra en las micosis superficiales y cutáneas.

Micosis superficiales

Los microorganismos causantes de las micosis superficiales son hongos que colonizan las capas más externas queratinizadas de la piel, el cabello y las uñas. Las infecciones debidas a estos microorganismos desencadenan una respuesta inmunitaria escasa o nula por parte del organismo anfitrión y no son destructivas, por lo que carecen de sintomatología. Generalmente obligan a consultar al médico por razones estéticas, y su diagnóstico y su tratamiento son sencillos.

PITIRIASIS (TIÑA) VERSICOLOR

La pitiriasis versicolor es una frecuente micosis superficial de distribución universal. En ciertos climas tropicales llega a afectar a un 60% de la población. Se debe a la infección por la levadura lipofílíca *Malassezia fúrfur*.

Morfología

Cuando se observa en muestras de raspado de piel, *M. fúrfur* aparece formando grupos de células levaduriformes esféricas u ovaladas de pared gruesa y un diámetro comprendido entre 3 y 8 (tm (figura 72-1). Las células levaduriformes pueden mezclarse con hifas cortas poco ramificadas cuyos extremos tienden a alinearse. Las células levaduriformes representan fialoconidias y muestran la formación polar de yemas con un «labio» o collarete alrededor del punto de iniciación de la yema en la célula progenitora (figura 72-2). Al ser cultivado aa un medio estándar que contenga o esté recubierto de aceite de oliva, *M. fúrfur* crece en colonias levaduriformes de color crema a marrón que se componen de células levaduriforme; en gemación; las hifas aparecen de modo infrecuente.

Epidemiología

La pitiriasis versicolor es una enfermedad que afecta a sujetos sanos y cuya distribución es universal, si bien es más prevalente en las regiones tropicales y subtropicales. Los adultos jóvenes resultan afectados con mayor frecuencia. M. *fúrfur* no se desarrolla como un microorganismo saprofito en la naturaleza y se ha descrito la pitiriasis versicolor en animales. Se cree que la infección del ser humano se debe a la transferencia directa o indirecta de material queratinoso infectado de una persona a otra.

Enfermedades clínicas

Las lesiones de la pitiriasis versicolor son pequeñas lesiones maculares hiper o hipopigmentadas. Aparecen con mayor frecuencia en la parte alta del torso, los brazos, el tórax, los hombros, la cara y el cuello, aunque puede afectar a cualquier zona del organismo (figura 72-3). Las lesiones son máculas decoloradas irregulares bien demarcadas que pueden sobreelevarse y recubrirse de una delgada escama. Las lesiones presentan hipopigmentación en las personas de tez oscura debido a que M. *fúrfur* tiende a alterar la producción de melanina. En los sujetos de tez clara, las lesiones presentan una

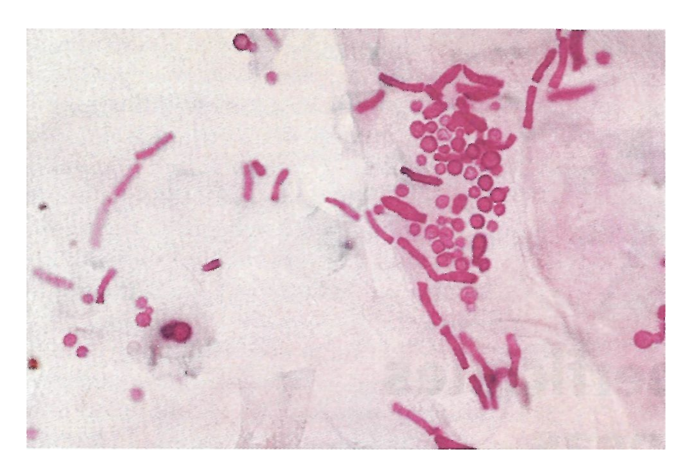


FIGURA 72-1. Pitiriasis versicolor. Muestra de raspado de piel teñida con ácido peryódico de Schiff en la que pueden observarse células levaduriformes e hitas cortas poco ramificadas cuyos extremos suelen alinearse (xlOO). (Tomado de Connor DH et al: *Pathology of "mfectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

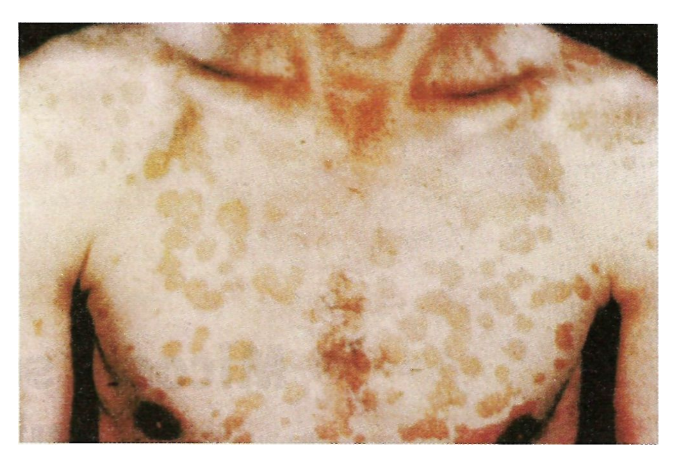


FIGURA 72-3. Pitiriasis versicolor. Se observa un gran número de máculas hiperpigmentadas de color marrón claro en el tórax y los hombros. (Tomado de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis offungai infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, *American Society ofClinical Pathologists.)*

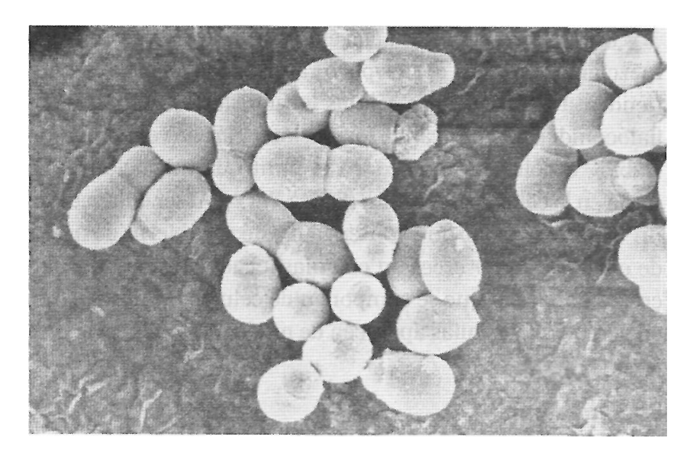


FIGURA 72-2. Microfotografía electrónica de *Malassezia fúrfur* en la que se aprecia el collarete que rodea el punto de inicio de la yema en la célula progenitura.

coloración rosada a marrón claro y se tornan más evidentes cuando no se broncean tras ser expuestas al sol. La reacción del anfitrión es pequeña o inexistente y las lesiones son asintomáticas, con excepción de un leve prurito en algunos casos. La infección de los folículos pilosos, la cual produce foliculitis, perifoliculitis y abscesos dérmicos, es una complicación infrecuente de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de la pitiriasis versicolor se efectúa mediante la visualización microscópica directa de los elementos fúngicos en muestras de escamas epidérmicas tratadas con hidróxido potásico al 10% con o sin blanco calcoflúor. Los microorganismos suelen abundar y también se visualizan por medio de las tinciones de hematoxilina-eosina (H-E) y de ácido peryódico de Schiff (PAS) (véase figura 72-1). Las lesiones emiten fluorescencia de color amarillento al ser expuestas a la lámpara de Wood.

Aunque no suelen ser necesarios para elaborar el diagnóstico, los cultivos pueden llevarse a cabo en medios micológicos sintéticos complementados con aceite de oliva como fuente de ácidos grasos. El crecimiento de colonias levaduriformes se observa después de un período de incubación de 5 a 7 días a 30 °C. Microscópicamente, las colonias se componen de células levaduriformes en gemación y algunas hifas esporádicas.

Se ha referido algún caso de curación espontánea, aunque la enfermedad acostumbra a ser crónica y persistente. El tratamiento consiste en la administración de azoles tópicos o de champú de sulfuro de selenio. En las infecciones más amplias se emplea ketaconazol o itraconazol por vía oral.

TINA NEGRA

La tina negra es una feohifomicosis superficial causada por el hongo productor de pigmentos *Hortaea werneckü* (conocido anteriormente como *Exophiala werneckü).*

Morfología

En el estudio microscópico, *H. werneckü* presenta hifas dermatiáceas tabicadas con ramificaciones frecuentes y de una anchura comprendida entre 1,5 y 3 \xm. Se aprecia, asimismo, la presencia de artroconidias y células alargadas en proceso de gemación (figura 72-4). *H. werneckü* crece también en los cultivos con medios micológicos estándar a una temperatura de 2 5 °C, en los que aparece como un hongo negro que produce aneloconidias (conidias portadoras de anillos), las cuales suelen deslizarse por ambos lados del conidióforo.

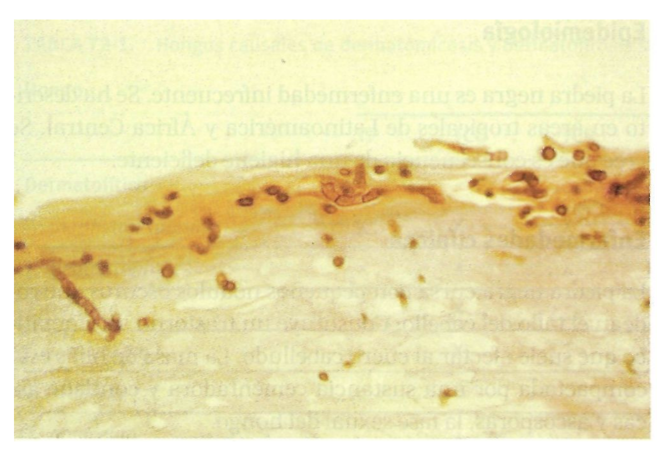


FIGURA 72-4. Tina negra. Hifas dermatiáceas de *Hortaea werneckii* (H-E, aumento xlOO). (Tomado de Connor DH et al: *Pathology of infectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

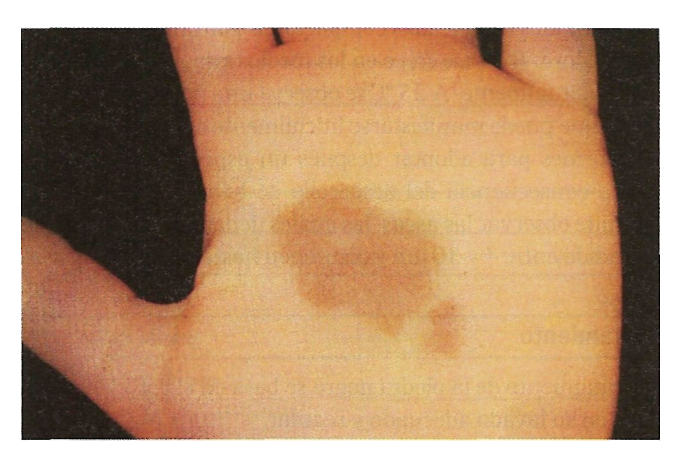


FIGURA 72-5. Tina negra. Máculas con pigmentación oscura y bordes irregulares presentes en la palma de la mano. (Tomado de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, American Society of Clinical Pathologists.)

Epidemiología

La tina negra constituye un trastorno tropical o subtropical. La infección se contrae por la inoculación traumática del hongo en las capas superficiales de la epidermis. Su prevalencia es más elevada en África, Asia, Centroamérica y Sudamérica. Los niños y los adultos jóvenes se ven afectados de forma más frecuente, y su incidencia es mayor en la mujer.

Enfermedades clínicas

La tina negra se manifiesta con una mácula pigmentada (marrón a negra) irregular solitaria que se localiza generalmente en las palmas o las plantas (figura 72-5). No se observa la formación de escamas ni la invasión de los folículos pilosos, y la infección no es contagiosa. Como consecuencia de su localización superficial ocasiona molestias leves, si acaso, y no provoca ninguna reacción en el organismo anfitrión. La reacción puede remedar un melanoma maligno a nivel ma-

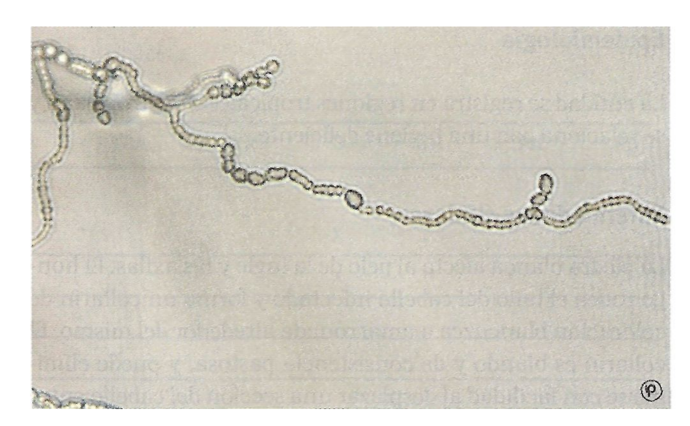


FIGURA 72-6. Género *Trichosporon.* Agar harina de maíz que muestra la presencia de hifas y artroconidias (aumento x400). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004.)

croscópico, por lo que se puede considerar la realización de una biopsia o su escisión local. El examen microscópico de muestras de raspado de piel del área afectada puede evitar estas intervenciones invasivas.

Diagnóstico de laboratorio

La tina negra se diagnostica con facilidad mediante el examen microscópico de muestras de raspado de piel tratadas con hidróxido potásico al 10%-20%. Las hifas y las células levaduriformes pigmentadas se localizan en las capas más externas del estrato córneo y se detectan fácilmente en cortes teñidos con H-E (véase figura 72-4). Se debe introducir las muestras de raspado de piel en medios micológicos con antibióticos cuando se haya detectado la presencia de elementos fúngicos en dichas muestras. En un plazo de tres semanas debe aparecer una colonia dermatiácea que se tornará aterciopelada con el paso del tiempo. La microscopía revela la presencia de formas levaduriformes cilindricas bicelulares y, dependiendo de la edad de la colonia, hifas toruloides.

Tratamiento

La infección responde bien al tratamiento tópico, como el ungüento de Whitfield, las cremas de azoles y terbinafina.

PIEDRA BLANCA

La piedra blanca es una infección superficial del cabello producida por hongos levaduriformes pertenecientes al género *Trichosporon: T. inkin, T. asahii, T. beigelli* y *T. mucoides.*

Morfología

El examen microscópico pone de manifiesto la presencia de hifas, artroconidias (células rectangulares formadas como consecuencia de la fragmentación de las células de las hifas) y blastoconidias (células en fase de levadura de gemación) (figura 72-6).

Epidemiología

La entidad se registra en regiones tropicales y subtropicales y se relaciona con una higiene deficiente.

Enfermedades clínicas

La piedra blanca afecta al pelo de la ingle y las axilas. El hongo rodea el tallo del cabello infectado y forma un collarín de coloración blancuzca a amarronada alrededor del mismo. El collarín es blando y de consistencia pastosa, y puede eliminarse con facilidad al desplazar una sección del cabello entre el pulgar y el dedo índice. La infección no daña el tallo del cabello.

Diagnóstico de laboratorio

Cuando el examen microscópico revele la presencia de tufas, artroconidias y/o células levaduriformes en gemación, se introducirá el cabello infectado en medios micológicos carentes de ciclohexamida (la cual inhibe la proliferación de los hongos del género *Trichosporon).* Las especies de este género forman colonias arrugadas secas de color crema a lo largo de un período de incubación de 48 a 72 horas a temperatura ambiente. Las distintas especies de *Trichosporon* se identifican de manera semejante a las cepas de levaduras. Se deben llevar a cabo pruebas bioquímicas de asimilación de hidratos de carbono, asimilación de nitrato de potasio ($KN0_3$) (negativa), producción de ureasa (positiva) y morfología en agar harina de maíz (presencia de artroconidias y blastoconidias).

Tratamiento

El tratamiento se compone de azoles tópicos; no obstante, la mejora de las medidas higiénicas y el afeitado del cabello afectado también son eficaces y suelen obviar la necesidad de instaurar un tratamiento farmacológico.

PIEDRA NEGRA

Otro trastorno que afecta al cabello, fundamentalmente a nivel del cuero cabelludo, es la piedra negra. El agente etiológico de esta entidad es *Píedraia hortae.*

Morfología

El microorganismo se desarrolla como un hongo micelial pigmentado (marrón a negro rojizo). A medida que el cultivo envejece se forman aseas, que contienen ascosporas fusiformes, en ciertos elementos especializados. Ambas estructuras (ascas y ascosporas) se producen también en el interior de la masa de hifas de consistencia muy dura que rodea el tallo del cabello.

Epidemiología

La piedra negra es una enfermedad infrecuente. Se ha descrito en áreas tropicales de Latinoamérica y África Central. Se cree que es consecuencia de una higiene deficiente.

Enfermedades clínicas

La piedra negra cursa con pequeños nodulos oscuros que rodean el tallo del cabello. Constituye un trastorno asintomático que suele afectar al cuero cabelludo. La masa de hifas está compactada por una sustancia cementadora y contiene ascas y ascosporas, la fase sexual del hongo.

Diagnóstico de laboratorio

El examen del nodulo pone de manifiesto la presencia de hifas pigmentadas ramificadas compactadas por una sustancia cementadora. *P. hortae* crece en los medios micológicos empleados habitualmente. A 2 5 °C se observa una proliferación muy lenta que puede manifestarse inicialmente con colonias levaduriformes para adoptar después un aspecto aterciopelado como consecuencia del desarrollo de hifas. La microscopía permite observar las aseas, las cuales tienen un tamaño comprendido entre 4 y 30 um y contienen hasta ocho ascosporas.

Tratamiento

El tratamiento de la piedra negra se basa en el corte del cabello y en su lavado adecuado y regular.

Micosis cutáneas

Las micosis cutáneas engloban infecciones causadas por hongos dermatofíticos (dermatofitosis) o no dermatofíticos (dermatomicosis) (tabla 72-1). Gran parte de esta sección se centra en los dermatofitos debido a su destacado papel como agentes etiológicos de las micosis cutáneas. La descripción de los hongos no dermatofíticos se limita a su función en la patogenia de la onicomicosis. Las infecciones superficiales y cutáneas producidas por el género *Candida* se comentan en el capítulo 75.

DERMATOFITOSIS

El término *dermatofitosis* se refiere a un complejo de entidades causadas por algunos hongos filamentosos relacionados desde el punto de vista taxonómico que pertenecen a los géneros *Trichosporon, Epidermophyton* y *Microsporum* (tablas 72-1 a 72-3). En conjunto, estos hongos se conocen como dermatofitos y todos ellos pueden causar enfermedad en el ser humano, animales o ambos. Este grupo de hongos comparte la capacidad de invadir la piel, el cabello o las uñas.

TABLA 72-1. Hongos causales de dermatomicosis y dermatofitosis superñciates y cutáneas

Hongo	Tipo de infección									
	TP	**TCO**	**TCR**	**TCA**	**TBA**	**TVR**	**O**	**TN**	**PN**	**PB**
Dermatofítico										
Trichophyton rubrum			XXX				X			
T. mentagrophytes	X	X	X	X			X			
T. tonsurans		X		X			X			
T. verrucosum		X		X	X					
7'. equinum				X						
T. violaceum				X						
7'. schoenleinü				X						
T. megninii							X			
Epidermophyton floccosum	X		X				X			
Microsporum canis		X		X						
M. audouinii				X						
No dermatofítico										
Scopulariopsis brevicaulis							X			
Género *Scytalidium*	X						X			
Género *Malassezia*						X				
Candida albicans	X						X			
Aspergillus terreus							X			
Género *Acremonium*							X			
Género *Fusaríum*							X			
Género *Tríchosporon*										X
Piedraia hortae									X	
Hortaea werneckii								X		

0, onicomicosis; PB, piedra blanca; PN, piedra negra; TBA, tina de la barba; TCA, tina del cuero cabelludo; TCO, tina corporal; TCR, tina inguinal; TN, tina negra; TP, tina del pie; TVR, pitiriasis versicolor; X, agentes etiológicos de.

En cada caso, los hongos son queratinofilicos y queratinolíticos, por lo que son capaces de degradar las superficies de queratina de las citadas estructuras. En el caso de las infecciones cutáneas, los dermatofitos invaden solamente la capa más externa de la epidermis, el estrato córneo. Es infrecuente la penetración por debajo de la capa granular de la epidermis. De igual forma, tan sólo invaden las capas queratinizadas más externas del cabello y las uñas puesto que forman parte de la piel. Las diversas dermatofitosis reciben el nombre de tinas. Clínicamente, las tinas se clasifican en función de su localización anatómica o la estructura afectada: 1) tina del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas; 2) tina de la barba; 3) tina corporal de la piel lisa o glabra; 4) tina inguinal de la ingle; 5) tina de los pies, y 6) tina ungueal de las uñas (también llamada *onicomicosis)*. Los signos y síntomas clínicos de las dermatofitosis dependen del agente etiológico responsable de la infección, la reacción del organismo anfitrión y la localización de la infección.

Morfología

Cada género dermatofítico se caracteriza por un patrón específico de crecimiento en cultivo y la producción de macroconidías y microconidias (véase tabla 72-2). La identificación a nivel de especie tiene en cuenta la morfología de las colonias, la producción de esporas y las necesidades nutricionales *in vitro*.

En el examen microscópico, el género *Microsporum* se identifica por la observación de macroconidias, mientras que las microconidias representan las estructuras características del género *Trichophyton* (véase tabla 72-2). *Epidermophyton floccosum* no genera microconidias, aunque son inconfundibles

TABLA 72-2. Propiedades características *in vitro* e *in vivo* de los dermatofitos

Género	*In vitro*		Cabello *in vivo*	
	Macroconidias	Microconidias	Invasión	Fluorescencia*
Epidermophyton	Pared lisa, reunidas en grupos de dos o tres	Ausentes	NA	NA
Microsporum	Abundantes, gran tamaño, pared gruesa y rugosa†	Infrecuentes	Ectótrica	+/–‡
Trichophyton	Infrecuentes, lisas, pared delgada	Abundantes, esféricas, piriformes§	Endótrica‖	+/–¶

NA, no aplicable.
*Fluorescencia en lámpara de Wood.
†Excepto *M. audouinii.*
‡*M. gypseum* no emite fluorescencia.
§Excepto *T. schoenleinii.*
‖*T. verrucosum*, ectótrix; *T. schoenleinii*, fávico.
¶*T. schoenleinii* emite fluorescencia.

TABLA 72-3. Clasificación de los dermatofitos en función de su nicho ecológico

Nicho ecológico	Especie	Principales anfitriones	Distribución geográfica	Prevalencia
Antropofílico	*Epidermophyton floccosum*		Universal	Frecuente
	Microsporum audouinii		Universal	Frecuente
	Mkrosporum ferrugineum		África, Asia	Endémica
	Trichophyton concentricum		Asia, islas del Pacífico	Endémica
	Trichophyton megninii		Europa, África	Endémica
	Trichophyton mentagrophytes var. *interdigitale*		Universal	Frecuente
	Trichophyton rubrum		Universal	Frecuente
	Trichophyton schoenleinii		Europa, África	Endémica
	Trichophyton soudanense		África	Endémica
	Trichophyton tonsurans		Universal	Frecuente
	Trichophyton violaceum		Europa, África, Asia	Frecuente
Zoofílico	*Microsporum canis*	Gato, perro, caballo	Universal	Frecuente
	Microsporum gallinae	Aves de corral	Universal	Infrecuente
	Microsporum nanum	Ganado porcino	Universal	Infrecuente
	Microsporum persicolor	Ratón de campo	Europa, EE.UU.	Infrecuente
	Trichophyton equinum	Caballo	Universal	Infrecuente
	Trichophyton mentagrophytes			
	var. *mentagrophytes*	Roedores	Universal	Frecuente
	var. *erinacei*	Erizo	Europa, Nueva Zelanda, África	Ocasional
	var. *quinckeanum*	Ratón	Universal	Infrecuente
	Trichophyton simii	Mono	India	Ocasional
	Trichophyton verrucosum	Vaca	Universal	Frecuente
	Microsporum gypseum		Universal	Ocasional
	Microsporum fulvum		Universal	Ocasional

Adaptado de HirumaM, Yamaguchi H: Dermatophytes. In Anaissie EJ, McGinnis MR, PfallerMA, editors: *Clinical mycotogy,* New York, 2003, Churchiü Livingstone.

sus macroconidias de pared lisa agrupadas en parejas o tríos (ñgura 72-7). *Microsporum canis* produce unas macroconidias multicelulares características (5 a 8 células por conidia) de pared gruesa y rugosa (figura 72-8). *Tríchophyton rubrum* da lugar a microconidias piriformes que expone a ambos lados de sus Mas (figura 72-9), mientras que *T. mentagrophytes* genera macroconidias solitarias en forma de puro o bien racimos de microconidias esféricas (figura 72-10). *T. tonsurans* origina microconidias de tamaño y forma variables, y un número relativamente grande conidias esféricas se halla en la proximidad de pequeñas conidias de paredes paralelas y otras microconidias de diversos tamaños y formas (figura 72-11).

En las biopsias cutáneas, los dermatofitos son semejantes desde el punto de vista morfológico y aparecen como hifas tabicadas hialinas, cadenas de artroconidias, o cadenas disociadas de artroconidias que invaden el estrato córneo, los fo-



FIGURA 72-7. *Epidermophyton floccosum.* Tinción con azul algodón de lactofenol que pone de manifiesto la presencia de macroconidias de pared lisa (aumento x400). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004.)

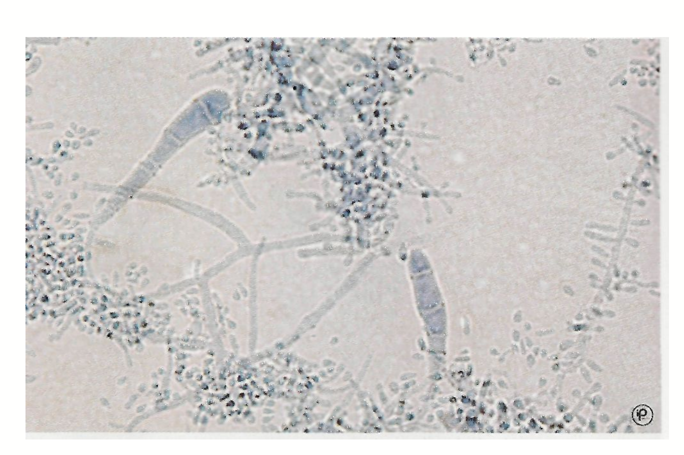


FIGURA 72-10. *Tríchophyton mentagrophytes.* Tinción con azul algodón de lactofenol que permite observar la presencia de macroconidias en forma de puro y racimos de microconidias (aumento x400). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004.)

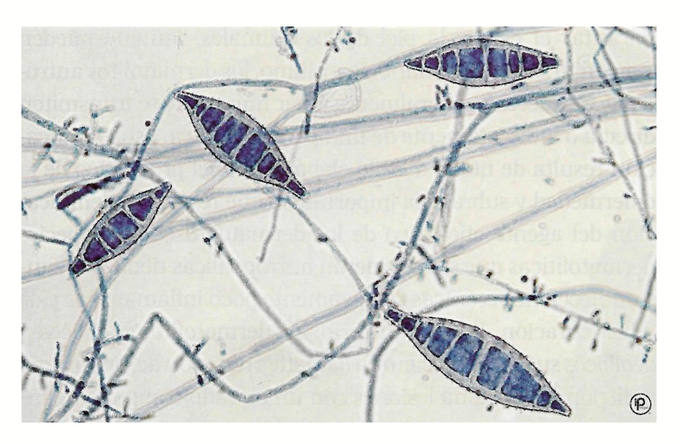


FIGURA 72-8. *Microsporum canis.* Tinción con azul algodón de lactofenol que revela la presencia de macroconidias de pared rugosa y microconidias (aumento x400). (Tomado de Marler tM et al: *Mycology* CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004.)



FIGURA 72-11. *Tríchophyton tonsurans.* Tinción con azul algodón de lactofenol que revela la presencia de microconidias, macroconidias y artroconidias (aumento x400). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004.)

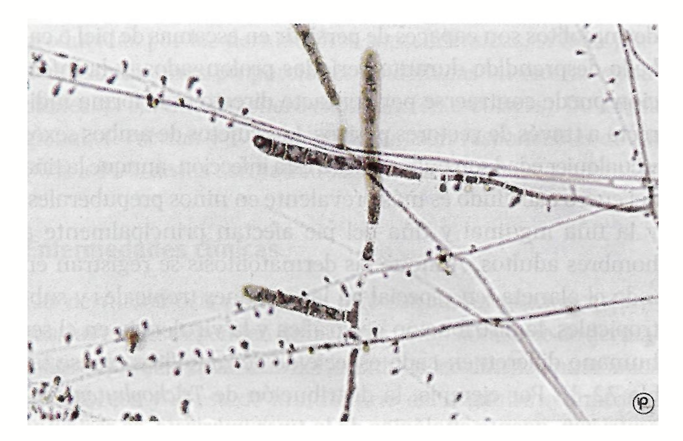


FIGURA 72-9. *Tríchophyton rubrum.* Tinción con azul algodón de lactofenol que muestra microconidias piriformes y macroconidias multicelulares (aumento x500). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004.)

lículos pilosos y los cabellos. En el cabello infectado, el patrón de invasión fúngica puede ser **ectótrix, endótrix** o **fávico** según cuál sea la especie responsable de la infección (figura 72-12). En los tres modelos de invasión se puede observar la presencia de hifas tabicadas en el interior del tallo del cabello. El patrón ectótrix se caracteriza por la formación de **artroconidias** en la superficie externa del cabello (figuras 72-12 y 72-13); en el endótrico se aprecia la formación de artroconidias en el interior del cabello (véase figura 72-12), y en el fávico se forman hifas, artroconidias y espacios vacíos que remedan burbujas de aire (patrón «en panal de abeja») en el interior del cabello y la raíz del tallo (véase figura 72-12). Por lo general, los dermatofitos se tiñen con la tinción de H-E, aunque su visualización óptima se lleva a cabo mediante las tinciones especiales para hongos, como GMS y PAS (véase figura 72-13).

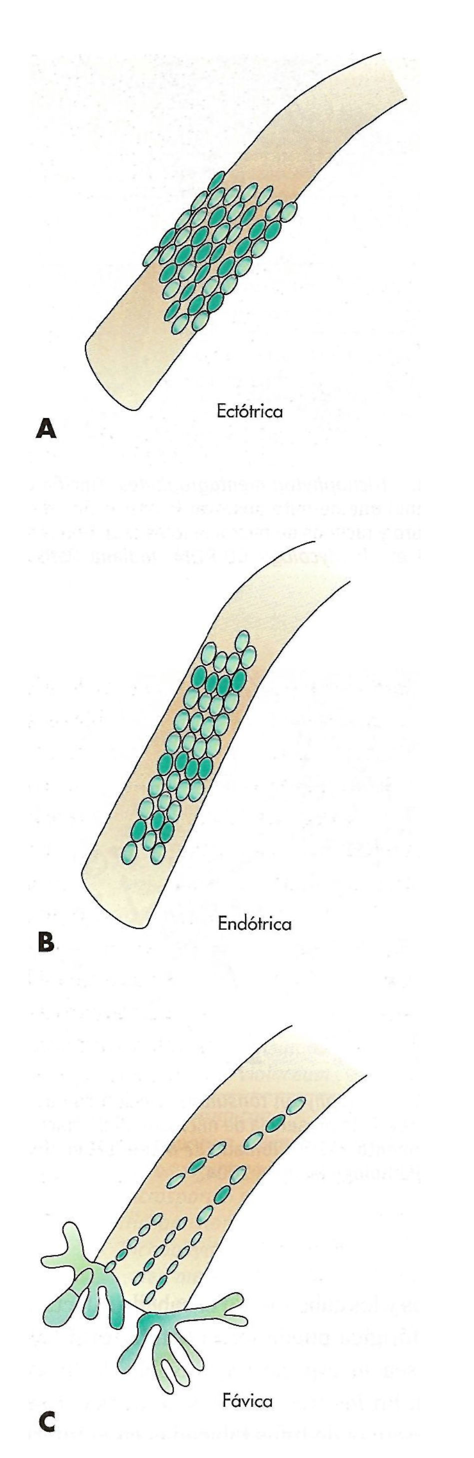


FIGURA72-12. Representación esquemática de infección ectótrica del cabello (A), infección endótrica del cabello (B) e infección fávica del cabello **(C).**

Ecología y epidemiología

Los dermatofltos se clasifican en tres categorías diferentes en función de cuál sea su habitat natural (véase tabla 72-3): 1) geofílicos, 2) zoofílicos, y 3) antropofilicos. Los dermatofltos geofílicos viven en el suelo y son patógenos ocasionales de los animales y el ser humano. Los dermatofitos zoofílicos suelen

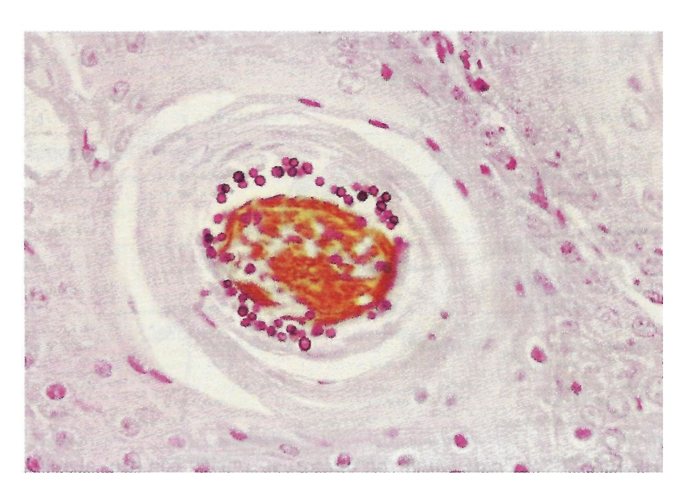


FIGURA 72-13. Artroconidias que rodean el tallo de un cabello. Infección ectótrica del cabello producida por *Microsporum canis* (GMS y H-E, aumento xl60). (Tomado de Connor DH et al: *Pathologyofinfectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

parasitar el pelo y la piel de los animales, aunque pueden transmitirse al ser humano. Por último, los dermatofitos antropofilicos infectan generalmente al ser humano y se transmiten directa o indirectamente de una persona a otra. Esta clasificación resulta de utilidad en la elaboración del pronóstico de la enfermedad y subraya la importancia que reviste la identificación del agente etiológico de las dermatofitosis. Las especies dermatofíticas que se consideran antropoíílicas tienden a causar infecciones crónicas relativamente poco inflamatorias y de difícil curación. Por el contrario, los dermatofitos zoofílicos y geofílicos suelen provocar una llamativa reacción del organismo anfitrión que origina lesiones con un elevado componente inflamatorio y una respuesta adecuada al tratamiento. En algunos casos la infección remite de manera espontánea.

Los dermatofitos presentan una distribución universal (véase tabla 72-3) y la infección se adquiere por transferencia de artroconidias o hifas, o bien de material queratinoso que contenga cualquiera de estos elementos, a partir de un organismo infectado a otro sujeto susceptible no infectado. Los dermatofitos son capaces de persistir en escamas de piel o cabello desprendido durante períodos prolongados, y la infección puede contraerse por contacto directo o de forma indirecta a través de vectores pasivos. Los sujetos de ambos sexos y cualquier edad son vulnerables a esta infección, aunque la tina del cuero cabelludo es más prevalente en niños prepuberales, y la tina inguinal y tina del pie afectan principalmente a hombres adultos. Aunque las dermatofitosis se registran en todo el planeta, en especial en las regiones tropicales y subtropicales, la distribución geográfica y la virulencia en el ser humano difieren en cada especie de dermatofitos (véase tabla 72-3). Por ejemplo, la distribución de *Trichophyton concentricum,* agente etiológico de la *tinea imbricata,* se restringe a las islas del Pacífico Sur y Asia, mientras que *T. tonsurans* ha sustituido a *Microsporum audouinii* como principal causa de la tina del cuero cabelludo en EE.UU. En general, las infecciones



FIGURA 72-14. Tina del cuero cabelludo causada por *Mkrosporum canis.* (Tomado de Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycoiogy,* New York, 2003, Churchill Livingstone.)



FIGURA 72-16. Onicomicosis por *Tríchophyton rubrum.* (Tomado de Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycoiogy,* New York, 2003, Churchill Livingstone.)

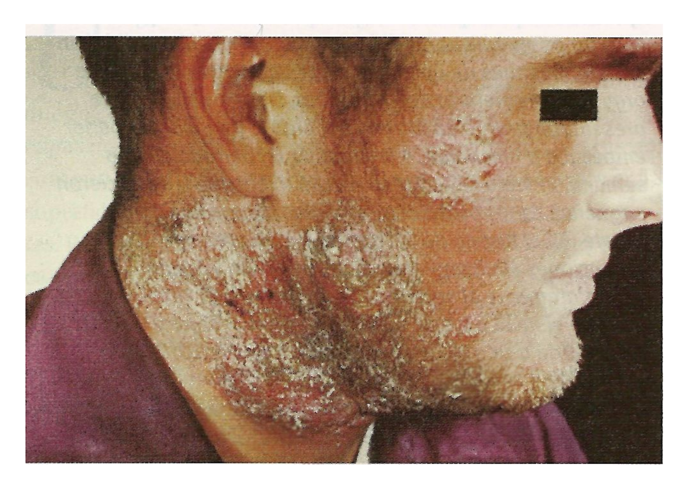


FIGURA 72-15. Tina de la barba debida a *Tríchophyton verrucosum.* (Tomado de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis offungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, *American Society ofClinical Pathologists.)*

producidas por los dermatoñtos son endémicas, si bien pueden asumir unas proporciones epidémicas en ciertas situaciones (p. ej., tina del cuero cabelludo en escolares). De forma global, *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* son responsables de un 80% a 90% de las dermatofitosis.

Enfermedades clínicas

Las dermatofitosis presentan diversas manifestaciones clínicas, las cuales dependen de factores como la especie de dermatoflto implicada, el tamaño del inoculo, la localización anatómica del proceso y el estado inmunitario del organismo anfitrión. Cualquier manifestación de la enfermedad puede deberse a varias especies de dermatoñtos, como muestra la tabla 72-1.

El modelo clásico de dermatofitosis corresponde a un modelo de tina con un anillo de descamación inflamatoria con disminución de la inflamación hacia el centro de la lesión. A menudo, las tinas de regiones cutáneas con barba se manifiestan con placas circulares elevadas de alopecia con eritema y descamación (figura 72-14) o bien en forma de pápulas, pústulas, vesículas o queriones (inflamación intensa que afecta al tallo del cabello) de distribución difusa (figura 72-15). El cabello infectado por determinadas especies, como *M. caras, M. audouinii* y *Tríchophyton schoeleinii,* suele emitir fluorescencia amarillo-verdosa cuando se expone a la lámpara de Wood (véase tabla 72-2). Las infecciones de la piel lisa suelen debutar con máculas eritematosas descamativas que se expanden en sentido centrípeto, creando una zona alopécica central. Las dermatofitosis del pie y la mano se complican con frecuencia por la onicomicosis (figura 72-16), en la que existe invasión y destrucción de la placa ungueal por parte del hongo. La onicomicosis se debe a la infección por diversas especies de dermatoñtos (véase tabla 72-1) y se estima que afecta a alrededor de un 3% de la población en la mayoría de los países templados. La enfermedad afecta más a menudo al adulto y las uñas del pie se ven afectadas con mayor frecuencia que las de la mano. La infección suele ser crónica y provoca el engrosamiento, decoloración, elevación, aumento de la fragilidad y deformación de las uñas (véase figura 72-16). *T. rubrum* representa el agente etiológico más frecuente en casi todos los países. En los pacientes con SIDA se ha descrito una forma de progresión rápida de la onicomicosis, la cual se inicia en el pliegue ungueal proximal y afecta a las porciones superior y laterales de la uña.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de las dermatofitosis se basa en la demostración de la presencia de hifas fúngicas mediante microscopía directa de muestras de piel, cabello o uña, y el aislamiento *in vitro* de los microorganismos. Las muestras se tra-

tan con una gota de hidróxido de potasio al 10%-20% en un portaobjetos y se examinan a nivel microscópico. Se pueden observar hifas filamentosas hialinas características de los dermatofitos en las muestras de raspado de piel y uñas, y de cabello. El blanco calcoflúor se ha empleado para examinar muestras respecto a la presencia de elementos fúngicos y se ha asociado a unos resultados excelentes.

Los cultivos son útiles y se practican mediante la introducción de raspados de piel, cabello o uña de las áreas afectadas en medios micológicos estándar, como agar de Sabouraud, con o sin antibióticos, o medio de prueba para el aislamiento de dermatofitos. Las colonias se visualizan tras un período de incubación comprendido entre 7 y 28 días. El aspecto macro y microscópico de las colonias y las necesidades nutricionales se integran en el proceso de identificación.

Tratamiento

Las infecciones dermatofíticas de carácter localizado que no afectan al cabello ni a las uñas se tratan generalmente de forma eficaz mediante agentes tópicos; las restantes infecciones requieren un tratamiento por vía oral. Entre los agentes tópicos se encuentran los azoles (miconazol, clotrimazol, econazol, tioconazol e itraconazol), terbinafina y haloprogina. El ungüento de Whitfield (ácidos benzoico y salicílico) es una alternativa óptima frente a las dermatofitosis, aunque la respuesta al tratamiento acostumbra a ser más lenta que las observadas en el caso de otros fármacos con actividad antimicótica específica.

Como fármacos antifúngicos orales con actividad sistémica frente a los dermatofitos cabe citar griseofulvina, itraconazol, fluconazol y terbinafina. Los azoles y terbinafina actúan con mayor rapidez y presentan un espectro de actividad más amplio que griseofulvina, en especial en el tratamiento de la onicomicosis.

ONICOMICOSIS CAUSADA POR HONGOS NO DERMATOFÍTICOS

Algunos hongos miceliales no dermatofíticos y especies incluidas en el género *Candida* se han asociado a infecciones ungueales (véase tabla 72-1), como *Scopulariopsis brevicaulis, Scytalidium dimldiatum, Scytaüdium hyaünum,* y otros hongos pertenecientes a los géneros *Aspergülus, Fusarium* y *Candida*. Entre ellos, *S. brevicaulis* y el género *Scytalidium* son patógenos ungueales bien conocidos. No cabe duda de la capacidad de producción de patología ungueal de los hongos restantes, aunque la interpretación de los cultivos de muestras de uña de estos microorganismos debe efectuarse de forma cautelosa, puesto que pueden representar la mera colonización saprofítica de material ungueal anómalo. Los criterios empleados para determinar la función etiológica de estos hongos engloban su aislamiento en varios casos y la presencia de hifas anómalas o estructuras conidiales en el examen microscópico del material ungueal.

El tratamiento de las infecciones por *S. brevicaulis, S. dimldiatum* y *S. hyaünum* reviste una notoria dificultad, ya que estas especies no son sensibles a ningún fármaco antifúngico. La extirpación quirúrgica parcial de las uñas infectadas, junto con la administración de itraconazol o terbinafina por vía oral o un tratamiento intensivo con solución para uñas a base de amorolfina al 5% o ungüento de Whitfield puede lograr una respuesta clínica.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Darrell, un estudiante de medicina de 24 años de edad, adora a su nuevo cachorro de bulldog, *Delbert. Hace poco tiempo compró la mascota a un criador ilegal. Darrell se ha aficionado a besuqueara Delbert en el hocico, lo que encanta al perro porque ha aprendido que a continuación recibirá un premio. Después de unos tres meses de presentarse como orgulloso propietario de la mascota, Darrell observó que presentaba prurito en la zona del bigote y su labio superior empezaba a hincharse. A lo largo de un período de una semana, el labio superior se hinchó e inflamó, y aparecieron pequeñas zonas pustulosas entre tos escasos pelos del bigote. En el hocico de Delbert se produjeron unas alteraciones similares. Darrell se preocupó y acudió inmediatamente al veterinario con Delbert. El veterinario les echó un vistazo a tos dos, escribió una receta para Delbert y recomendó a Darrell que consultase a un dermatólogo.*

1. ¿Cuál era la causa más probable del problema de Darrell/Delbert? Sea preciso.
2. ¿Cómo elaboraría el diagnóstico?
3. ¿Cómo trataría esta infección?
4. ¿Quién ha trasmitido qué a quién?

Bibliografía

Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections*, Chicago, 1987, ASCP Press.

Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, New York, 2003, Churchill Livingstone.

Hiruma M, Yamaguchi H: Dermatophytes. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, New York, 2003, Churchill Livingstone.

Mujeeb I et al: Fungi and fangal infections. In McClatchy KD, editor: *Clinical laboratory medicine*, ed 2, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins.

Richardson MD, Warnock DW, Campbell CK: Slide atlas of fungal infection, London, 1995, Blackwell Science, Ltd.



Micosis subcutáneas

Un gran número de patógenos fúngicos produce lesiones subcutáneas que forman parte de su proceso patológico; sin embargo, algunos hongos suelen introducirse de forma traumática en la piel y tienden a afectar las capas profundas de la dermis, el tejido subcutáneo y el hueso. Aunque en última instancia pueden cursar con lesiones en la superficie cutánea, rara vez se diseminan a órganos distantes. En general, la evolución clínica de estas micosis es crónica e insidiosa, y las infecciones establecidas son resistentes a casi todos los tratamientos antifúngicos. Las principales micosis subcutáneas son la esporotricosis linfocutánea, la cromoblastomicosis, el micetoma eumicótico, la cigomicosis subcutánea y la feohifomicosis subcutánea. En el capítulo 76 se describen por separado dos procesos fúngicos o seudofúngicos subcutáneos, la lobomicosis y la rinosporidiosis.

La esporotricosis linfocutánea se debe a un único patógeno fúngico, *Sporothrix schenckü,* mientras que las restantes micosis subcutáneas son síndromes clínicos de diversas etiologías fúngicas (tabla 73-1). Generalmente se considera que el potencial patogénico de los hongos causantes de las micosis subcutáneas es baja; estos microorganismos se aislan con frecuencia a partir de suelo, madera o vegetación en descomposición. En su mayor parte, la exposición es laboral o está relacionada con aficiones (p. ej., jardinería, recogida de leña). Los pacientes infectados no suelen presentar ninguna deficiencia inmunológica subyacente.

Esporotricosis linfocutánea

El agente etiológico de la esporotricosis linfocutánea es *Sporothrix schenckü,* un hongo dimórfico ubicuo en el suelo y la vegetación en descomposición. La infección es crónica y se caracteriza por la aparición de lesiones nodulares y ulceradas a lo largo de los vasos linfáticos que drenan el punto primario de inoculación (figura 73-1). La diseminación a otras localizaciones, como hueso, ojo, pulmón o sistema nervioso central es muy infrecuente (<1% de los casos) y no se incluye en este capítulo. A temperatura ambiente, *S. schenckü* crece en forma de un hongo micelial (figura 73-2) a 3 7 °C y se desarrolla como una levadura pleomorfa en los tejidos (tabla 73-1 y figura 73-3).

MORFOLOGÍA

S, schenckü presenta dimorfismo térmico. Los cultivos de las formas miceliales proliferan con rapidez y poseen una superficie membranosa arrugada que gradualmente adopta una coloración amarronada, bronceada o negruzca. A nivel microscópico, la forma micelial se compone de hifas tabicadas hialinas y estrechas que producen un gran número de conidias ovaladas (2x3 um a 3 x 6 fxm) situadas en unos delicados esterigmas o bien organizadas en una roseta o una formación de «pétalos de margarita» sobre los conidióforos (véase figura 73-2). La fase de levadura está formada por células levaduriformes esféricas, ovaladas o alargadas (en forma de «puro»), con un diámetro comprendido entre 2 y 10 [mi, y yemas únicas o (rara vez) múltiples (véanse tabla 73-1 y figura 73-3). Estas formas casi nunca se observan en el examen anatomopatológico del tejido.

EPIDEMIOLOGÍA

Generalmente, la esporotricosis es una enfermedad esporádica cuya frecuencia es mayor en los climas más templados. En la actualidad, las principales zonas conocidas de endemicidad corresponden a Japón, Norteamérica y Sudamérica, en especial México, Brasil, Uruguay, Perú y Colombia. Se han descrito algunos brotes de la infección asociados a actividades forestales, mineras y de jardinería. La infección clásica se asocia a la inoculación traumática de tierra, vegetales o materia orgánica contaminadas por el hongo. La transmisión zoonó-

TABLA 73-1. Hongos implicados con frecuencia en las micosis subcutáneas

Enfermedad	Agente(s) etiológico(s)	Morfología tfpica en tejidos	Reacción habitual del organismo anfitrión
Esporotricosis	*Sporothríx schenckii*	Levaduras pleomorfas, esféricas, ovaladas o en forma de puro, diámetro de 2-10 mm con yemas solitarias o múltiples (infrecuentes). Véase figura 73-3	Un material mixto granulomatoso y supurativo de Splendore-Hoeppli rodea al hongo (cuerpo asteroide). Véase figura 73-4
Cromoblastomicosis	*Cladophialophora (Cladosporium) carrionü, Fonsecaea compacta, F. pedrosoi* *Phialophora verrugosa* Género *Rhinocladiella* Género *Exophiala*	Grandes células muriformes esféricas de pared gruesa, diámetro de 6-12 mm y color marrón (cuerpos escleróticos) con tabiques a lo largo de uno o dos planos; pueden existir hifas pigmentadas. Véase figura 73-6	Granulomatosa y supurativa mixta; hiperplasia seudoepiteliomatosa
Micetoma eumicótico	Género *Acremonium* Género *Fusaríum* *Aspergillus nidulans* *Scedosporium apiospermum* Género *Madurella* *Exophiala jeanselmei* entre otras	Granulos, diámetro comprendido entre 0,2 y varios mm, formados por anchas (2-6 mm) hifas tabicadas hialinas (granulos pálidos) o dermatiáceas (granulos oscuros) que se ramifican y forman clamidoconidias. Véase figura 73-7	Supurativa con abundantes abscesos, fibrosis y fístulas; material de Splendore-Hoeppli
Cigomicosis subcutánea	*Basidiobolus ranarum (haptosporus)* *Conidiobolus coronatus*	Cortos fragmentos de hifas teñidos débilmente, diámetro de 6-25 mm, lados no paralelos, paucitabicadas, ramificaciones aleatorias. Véase figura 73-10	Abscesos eosinofílicos y tejido de granulación; material de Splendore-Hoeppli rodeando a las hifas
Feohifomicosis subcutánea	*Exophiala jeanselmei* *Wangiella dermatitidis* Género *Bipolaris* Género *Alternaría* Género *Chaetomium* Género *Curvularía* Género *Phialophora* Otras especies	Hifas pigmentadas (amarronadas), diámetro 2-6 mm, con o sin ramificaciones, a menudo presentan constricciones en los tabiques prominentes; pueden existir células levaduriformes y clamidoconidias. Véase figura 73-11	Granulomas subcutáneos quístícos o sólidos; la epidermis suprayacente rara vez se ve afectada

Tomado de Chandler FW, Watts JC: *Pathologicdiagnosis offungalinfections,* Chicago, 1987, ASCP Press; and Hay R): Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.)

tica se ha relacionado con actividades de caza de armadillo y con gatos infectados. Se ha comunicado un brote reciente de esporotricosis transmitida por gatos que afectó a 178 sujetos entre 1998 y 2001 en Río de Janeiro (Brasil).

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La esporotricosis linfangítica se desarrolla habitualmente con posterioridad a un traumatismo local en una extremidad. El lugar inicial de la infección adopta el aspecto de un nodulo pequeño que puede ulcerarse. Alrededor de 2 semanas después de la aparición de la lesión inicial se forman nodulos linfáticos secundarios, los cuales se componen de una cadena lineal de nodulos subcutáneos indoloros que se extienden en sentido proximal a lo largo de la trayectoria del drenaje linfático de la lesión primaria (véase figura 73-1). Con el paso del tiempo, los nodulos se ulceran y secretan pus. Las lesiones cutáneas primarias pueden mantenerse «fijas» sin diseminación linfangítica. Desde el punto de vista clínico, las lesiones son nodulares, verrugosas o ulceradas y, a nivel macroscópico, remedan un proceso neoplásico, como un carcinoma epidermoide. Es preciso descartar también otras causas infecciosas de lesiones linfangíticas y ulcerosas, como las infecciones por micobacterias y nocardias.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico definitivo suele necesitar el cultivo de pus o tejido infectado. *S. schenckii* es capaz de crecer en diversos medios micológicos tras un período de incubación de 2 a 5 días, y se desarrolla como una levadura de gemación a 35 °C o una forma micelial a 25 °C (véanse figuras 73-2 y 73-3). La confirmación de laboratorio se logra mediante la conversión de la forma micelial en la forma en fase de levadura mediante el



FIGURA 73-1. Forma linfocutánea clásica de la esporotricosis en la que se observa una cadena de nodulos subcutáneos a lo largo de las vías linfáticas de drenaje en el brazo (Tomado de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis offungat infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, American Society of Clinical Pathologists.)

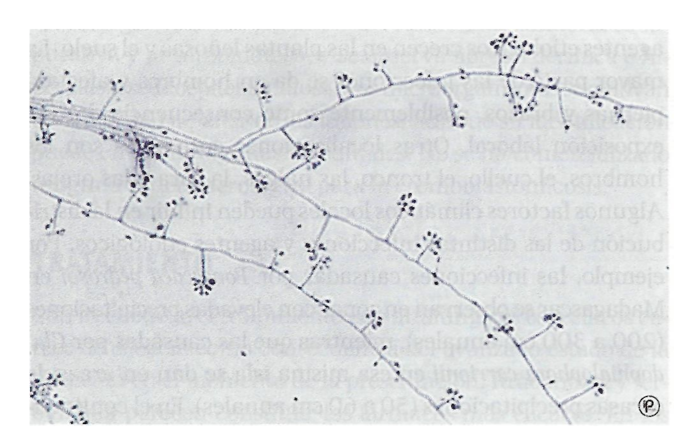


FIGURA 73-2. Fase micelial de *Sporothrixschenckii.* (Tomado de Marler LM, Siders JA, Simpson AI, Alien SD: *Mycology* CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004.)

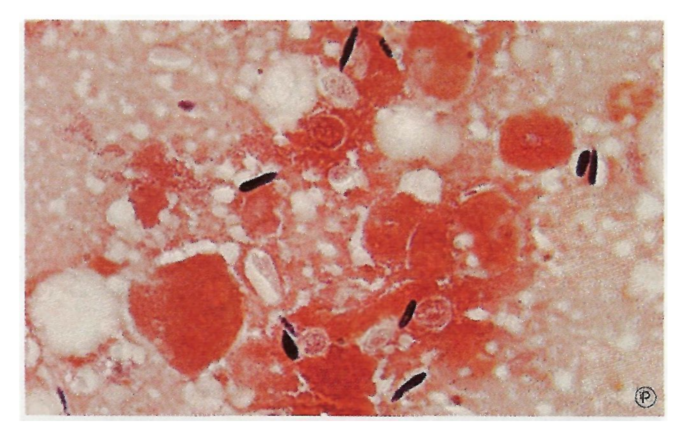


FIGURA 73-3. Fase levaduriforme de *Sporothrix schenckii* en tejido (tinción de Gram, aumento xlOOO). (Tomado de Marler tM, Siders JA, Simpson AI, Alien SD: *Mycology* CD-ROM, Indiana Pathology Images, 2004.)

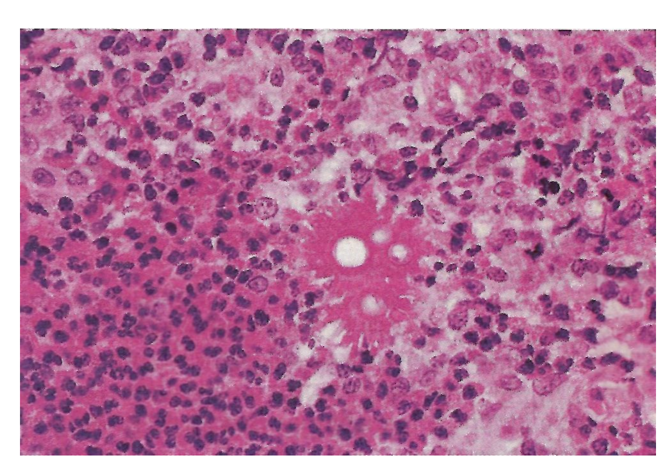


FIGURA73-4. Cuerpo asteroide en un caso de esporotricosis. Se muestran tres células levaduriformes esféricas rodeadas de material de Splendore-Hoeppli (H-E, aumento xI60). (Tomado de Connor DH et al: *Pathology ofinfectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

subcultivo a 3 7 °C o bien a través de la prueba inmunológica de exoantígenos. En los tejidos, el microorganismo se desarrolla como una levadura pleomorfa de gemación de tamaño comprendido entre 2 y 10 um (véase figura 73-3), la cual se observa de forma muy infrecuente en el ser humano. El aspecto de material de Splendore-Hoeppli que rodea a las células en fase de levadura (cuerpo asteroide) puede resultar de utilidad (figura 73-4), aunque también se observa en otros tipos de infección (véase tabla 73-1).

TRATAMIENTO

El tratamiento clásico de la esporotricosis linfocutánea consiste en la administración de yoduro de potasio en solución saturada. La eficacia y el bajo coste de este fármaco lo convierten en una opción conveniente, en especial en los países en vías de desarrollo; sin embargo, ha de administrarse a diario a lo largo de 3 o 4 semanas y produce efectos secundarios (como náuseas, hipertrofia de glándulas salivales) con cierta frecuencia. Se ha demostrado que itraconazol es una alternativa segura y muy eficaz a dosis bajas, por lo que actualmente constituye el tratamiento de elección. Aunque es rara, la remisión espontánea se describió en 13 de los 178 casos registrados en Brasil. La aplicación local de calor también ha demostrado ser efectiva.

Cromoblagíteúkosis

La cromoblastomicosis (cromomicosis) es una infección fúngica crónica que afecta a la piel y los tejidos subcutáneos y se caracteriza por el desarrollo de nodulos o placas verrugosas de crecimiento lento (figura 73-5). La cromoblastomicosis es más prevalente en los trópicos, en los que el ambiente templado húmedo y la costumbre de no utilizar calzado ni ropa protectora predisponen a la inoculación directa con tierra o

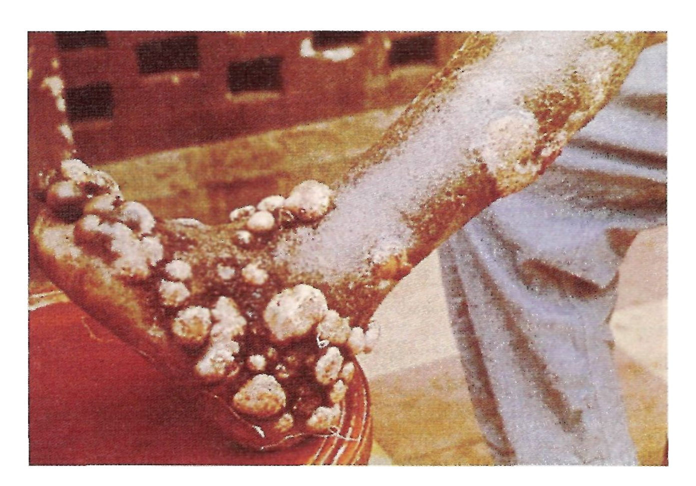


FIGURA 73-5. Cromoblastomicosis del pie y la pierna. (Tomado de Connor DH et al: *Pathology of infectíous diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

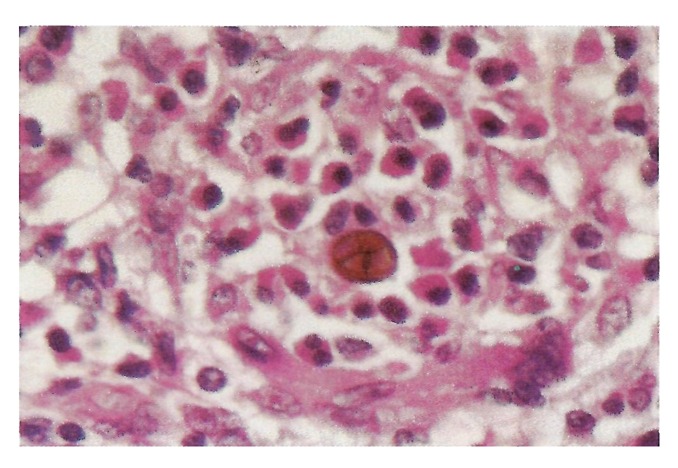


FIGURA 73-6. Célula muriforme de pigmentación amarronada o cuerpo de Mediar en una muestra procedente de un paciente aquejado de cromoblastomicosis (H-E, aumento x250). (Tomado de Connor DH et at: *Pathologyofinfectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

materia orgánica infectada. Los microorganismos que se asocian más a menudo a la cromoblastomicosis son hongos pigmentados (dermatiáceos) pertenecientes a los géneros *Fonsecaea, Cladosporium, Exophiala, Cladophialophora* y *Phialophora* (véase tabla 73-1).

MORFOLOGÍA

Los hongos responsables de la cromoblastomicosis son hongos miceliales dermatiáceos (con pigmentación natural) y la mayoría de ellos es capaz de producir diversas formas cuando se cultivan *in vitro.* Por ejemplo, las especies del género *Exophiala* pueden crecer como formas miceliales y generar células portadoras de conidias denominadas anélidas o bien como células levaduriformes en las colonias recién aisladas. Aunque la forma básica de estos microorganismos es un hongo micelial tabicado pigmentado, los distintos mecanismos de esporulación producidos en cultivo dificultan su identificación específica.

En contraposición a la diversidad morfológica observada en los cultivos, los hongos causantes de cromoblastomicosis forman en los tejidos células muriformes (es decir, cuerpos escleróticos de Mediar) de color marrón oscuro como consecuencia de la melanina presente en sus paredes celulares (tabla 73-1 y figura 73-6). Las células muriformes se dividen por septación interna y aparecen como células con líneas verticales y horizontales en un mismo o diferentes planos. Junto a las células muriformes pueden aparecer hifas pigmentadas. Las células fúngicas pueden hallarse en forma libre en el tejido, aunque más a menudo se hallan en el interior de macrófagos o células gigantes.

EPIDEMIOLOGÍA

Por lo general, la cromoblastomicosis afecta a personas que trabajan en zonas rurales de las regiones tropicales. Los agentes etiológicos crecen en las plantas leñosas y el suelo. La mayor parte de las infecciones se da en hombres y afecta a piernas y brazos, posiblemente como consecuencia de una exposición laboral. Otras localizaciones corporales son los hombros, el cuello, el tronco, las nalgas, la cara y las orejas. Algunos factores climáticos locales pueden influir en la distribución de las distintas infecciones y agentes etiológicos. Por ejemplo, las infecciones causadas por *Fonsecaea pedrosoi* en Madagascar se observan en zonas con elevadas precipitaciones (200 a 300 cm anuales), mientras que las causadas por *Cladophialophora carrionii* en esa misma isla se dan en áreas de escasas precipitaciones (50 a 60 cm anuales). En el continente americano, *F. pedrosoi* representa el principal microorganismo implicado en las cromoblastomicosis y sus lesiones suelen afectar a las extremidades inferiores. Por el contrario, el agente etiológico más frecuente en Australia es *C. carrionü* y las lesiones se localizan con una frecuencia mayor en las extremidades superiores, especialmente en las manos. No se ha descrito la transmisión horizontal en el ser humano.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La cromoblastomicosis tiende a ser una entidad prurítica progresiva indolente crónica y resistente al tratamiento. La enfermedad debuta con pequeñas pápulas verrugosas cuyo tamaño aumenta lentamente. Se han descrito varias variantes morfológicas de la enfermedad que comprenden desde lesiones verrugosas hasta placas aplanadas. Las infecciones establecidas se manifiestan con grandes proliferaciones verrugosas semejantes a una coliflor que suelen agruparse en una misma región (véase figura 73-5). Pueden formarse lesiones secundarias debidas a la autoinoculación. A menudo, las lesiones tipo placa desarrollan una cicatriz central conforme aumenta su tamaño. Pueden tener lugar procesos de ulceración y formación de quistes. Las lesiones de gran tamaño son hiperquerató-

ticas y la extremidad está muy distorsionada debido a la ffbrosis y el linfedema secundario (véase figura 73-5). El sujeto puede contraer una infección bacteriana secundaria que contribuye a la linfadenitis, la linfangiectasia y la elefantiasis final.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas (véase figura 73-5), los hallazgos anatomopatológicos de células muriformes marrones (véase figura 73-6) y el aislamiento en cultivo de uno de los hongos implicados en esta infección (véase tabla 73-1) permiten confirmar el diagnóstico. Las muestras por raspado obtenidas a partir de la superficie de lesiones verrugosas con pequeños puntos oscuros pueden revelar las células características cuando se tratan con hidróxido de potasio (KOH) al 20%. Las muestras de biopsia sometidas a la tinción de hematoxilina-eosina (H-E) también ponen de manifiesto la presencia del microorganismo en la epidermis o microabscesos que contienen macrófagos y células gigantes. La reacción inflamatoria es supurativa y granulomatosa, y se observa fibrosis dérmica e hiperplasia seudoepiteliomatosa. Los microorganismos se cultivan con facilidad a partir de las lesiones, aunque su identificación puede entrañar algunas dificultades. No se ha comercializado ninguna prueba serológica para la cromoblastomicosis.

TRATAMIENTO

Con frecuencia, el tratamiento con antifúngicos específicos carece de eficacia como consecuencia del avanzado estado de la infección en el momento de la presentación. Itraconazol y terbinafina parecen constituir los fármacos más eficaces. En los casos resistentes, estos compuestos se suelen combinar con flucitosina. Se ha tratado de reducir las lesiones de mayor tamaño mediante la aplicación de calor o frío local con anterioridad a la administración de antifúngicos con el propósito de mejorar la respuesta. La cirugía no está indicada debido al riesgo de recidivas en la cicatriz. Las lesiones de larga duración pueden presentar un carcinoma epidermoide, por lo que es preciso practicar una biopsia de cualquier lesión con áreas atípicas o proliferaciones carnosas para descartar esta complicación.

Micetoma eumicótico

Los micetomas eumicóticos se deben a la infección por un hongo verdadero en contraposición a los micetomas actinomicóticos, causados por actinomicetos aerobios (bacterias). Esta sección se ocupará exclusivamente de los micetomas eumicóticos.

Al igual que sucede en la cromoblastomicosis, la mayor parte de los micetomas eumicóticos se registra en las regiones tropicales. Desde el punto de vista clínico, un micetoma se define como un proceso infeccioso granulomatoso crónico localizado que afecta a tejidos cutáneos y subcutáneos. Se caracteriza por la formación de numerosos granulomas y abscesos, los cuales contienen grandes agregados de hifas fúngicas conocidos como *granulos o granos*. Estos granos albergan células que presentan unas llamativas modificaciones de sus estructuras internas y externas, desde reduplicaciones de la pared celular hasta la formación de una matriz extracelular que actúa como cemento. Los abscesos drenan al exterior a través de la piel y con frecuencia expulsan granulos. El proceso puede ser bastante amplio y deformador, y conlleva la destrucción de músculo, fascias y hueso. Los hongos responsables de los micetomas eumicóticos conforman un grupo muy diverso, y pertenecen a géneros como *Acremonium, Fusarium, Madurella, Exophiala* y *Scedosporium* (véase tabla 73-1).

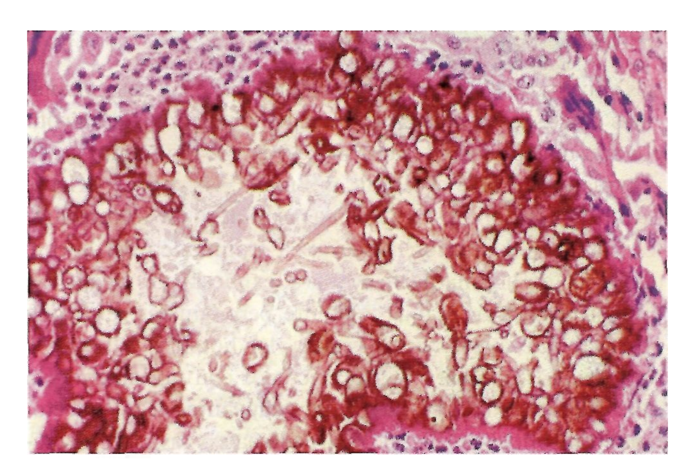


FIGURA 73-7. Granulo de un micetoma producido por *Curvularíageniculata.* Las hifas dermatiáceas compactas y las clamidoconidias se hallan embebidas en una sustancia cementadora (H-E, aumento xlOO). (Tomado de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis offungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, *American Society ofClinical Pathologists.)*

MORFOLOGÍA

Los granulos de los micetomas eumicóticos están formados por hifas fúngicas tabicadas de anchura >2-6 u,m; son dermatiáceos (granos negros) o hialinos (granos pálidos o blancos) en función de cuál sea el agente etiológico de la enfermedad (figura 73-7). Con frecuencia, las hifas están distorsionadas y adoptan morfologías y tamaños singulares. Con frecuencia se observa la presencia de grandes clamidoconidias esféricas de pared gruesa. Las hifas pueden embeberse en una sustancia amorfa que actúa como cemento. El material de Splendore-Hoeppli suele hallarse entre los elementos miceliales en la periferia del granulo. Los granulos eumicóticos se diferencian de los actinomicóticos en sus características morfológicas (filamentos ramificados frente a hifas tabicadas y clamidoconidias) y de tinción (bacilos en rosario grampositivos frente a hifas positivas para la tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS] y metenamina argéntica de Gomori [GMS]). La identificación definitiva del hongo (o actinomiceto) implicado suele exigir el cultivo del microorganismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los micetomas se observan principalmente en regiones tropicales con escasas precipitaciones. Los micetomas eumicóticos son más prevalentes en África y el subcontinente indio, aunque también se observan en Brasil, Venezuela y Oriente Medio. Los pacientes se infectan a partir de fuentes ambientales por la introducción percutánea traumática del agente etiológico en alguna parte corporal expuesta. La afectación de la piel y la mano es más frecuente, pero también se pueden observar infecciones en la espalda, los hombros y la pared torácica. Los hombres se ven afectados con una frecuencia mayor que las mujeres. Los hongos causantes de los micetomas eumicóticos son distintos en cada país, y las especies prevalentes en una zona geográfica no suelen serlo en otras. Los micetomas no son contagiosos.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

De modo semejante a lo que sucede en la cromoblastomicosis, los pacientes aquejados de un micetoma eumicótico suelen acudir a consulta con una infección de larga duración. La lesión inicial es un nodulo o placa subcutánea indolora de pequeño tamaño que crece de forma lenta y progresiva. Conforme se desarrolla el micetoma, el área afectada se hipertrofia gradualmente hasta desfigurarse como consecuencia de la inflamación y la fibrosis crónicas. Con el paso del tiempo aparecen fístulas en la superficie cutánea que drenan un líquido serosanguinolento que suele contener granulos visibles a simple vista. La infección suele atravesar los planos tisulares y origina la destrucción local de músculo y hueso. Es muy infrecuente la diseminación hematógena o linfática desde un foco primario hasta una localización distante o las visceras.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La clave del diagnóstico del micetoma eumicótico radica en la demostración de la presencia de granos o granulos. Los granulos pueden observarse a simple vista en las fístulas de drenaje o bien en una preparación microscópica. También se puede obtener material mediante una biopsia quirúrgica profunda.

Los granos se tratan con KOH al 20% para su visualizadon a nivel microscópico. Habitualmente se observa con claridad la presencia de hifas y de pigmentación. Se pueden lavar los granos con el fin de cultivarlos o fijarlos y cortarlos para su estudio anatomopatológico.

Los granulos se visualizan con facilidad en tejidos teñidos con H-E (véase figura 73-7). Pueden ser valiosas algunas tinciones especiales, como las tinciones de PAS y GMS. A pesar de que el color, la forma, el tamaño y la morfología microscópica pueden ser características de cada agente etiológico, la identificación definitiva del microorganismo suele precisar su cultivo. Casi todos los microorganismos son capaces de crecer en los medios micológicos estándar; sin embargo, la inclusión de un antibiótico, como penicilina, permite inhibir el crecimiento de bacterias contaminantes que podrían desplazar al hongo.

TRATAMIENTO

El tratamiento del micetoma eumicótico no suele obtener resultados satisfactorios. La respuesta de los distintos hongos causantes de la enfermedad frente anfotericina B, terbinafina, ketoconazol o itraconazol es variable y, a menudo, escasa, aunque estos tratamientos pueden ralentizar la evolución del proceso. En general, la escisión local carece de eficacia o es inviable, y la amputación constituye el único tratamiento definitivo. La decisión de proceder a la amputación ha de tener en cuenta la velocidad de progresión, la sintomatología, la disponibilidad de prótesis adecuadas y las circunstancias de cada paciente, ya que se trata de infecciones de progresión lenta que pueden ralentizarse en mayor medida al administrar un tratamiento antifúngico específico. Todo lo anterior obliga a diferenciar el micetoma eumicótico del micetoma actinomicótico. El tratamiento farmacológico suele ser eficaz en los pacientes aquejados de esta última entidad.

Cigomicosis subcutánea

La cigomicosis subcutánea, también llamada entomoftoromicosis, se debe a la infección por cigomicetos del orden Entomophthorales: *Conidiobolus coronatus* y *Basidiobolus ranarum (haptosporus)* (véase tabla 73-1). Ambas especies de hongos causan una forma subcutánea crónica de cigomicosis que se produce esporádicamente como consecuencia de la inoculación traumática del hongo presente en residuos vegetales en los climas tropicales. Los patógenos se diferencian en la localización anatómica de la infección: *B. ranarum* causa una infección subcutánea de las extremidades proximales en la población pediátrica, mientras que la infección por C. *coronatus* se localiza en el área facial, predominantemente en el adulto (véanse figuras 73-8 y 73-9).

MORFOLOGÍA

La morfología de los hongos causantes de la cigomicosis subcutánea en los tejidos difiere de la habitual en los cigomicetos mucorales. Las hifas aparecen en un número reducido y, a menudo, en forma de fragmentos rodeados de material de Splendore-Hoeppli muy eosinofílico (figura 73-10). La respuesta inflamatoria es granulomatosa y rica en eosinófilos. Los fragmentos de hifa presentan una pared delgada y se tiñen débilmente. Aunque son infrecuentes, los tabiques son más prominentes que los observados en la familia Mucoraceae. Las hifas de la familia Entomophthoraceae no invaden los vasos sanguíneos.

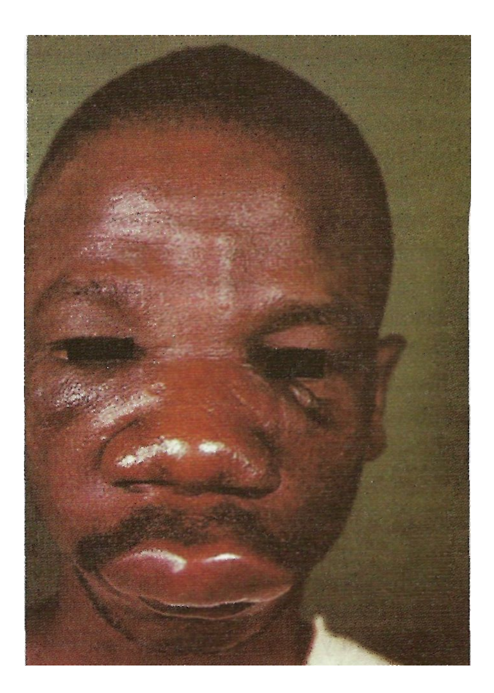


FIGURA 73-8. Cigomicosis subcutánea debida a *Conidiobolus coronatus.* (Tomado de Chandier FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis offungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, *American Society ofüinical Pathologists.)*

FIGURA 73-9. Cigomicosis subcutánea debida a la infección por *Basidioboíus ranarum.* El muslo derecho está muy inflamado e indurado. (Tomado de Chandier FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis offungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, *American Society ofüinical Pathologists.)*

EPIDEMIOLOGÍA

Ambos tipos de cigomicosis subcutánea son más prevalentes en África y, en menor medida, en India. La infección producida por B. *ranarum* se ha descrito también en Oriente Medio, Asia y Europa, mientras que la causada por *C. coronatus* se ha referido en Latinoamérica, África e India. Ambos hongos son saprofitos que subsisten en hojas y residuos vegetales. B. *ranarum* se desarrolla, además, en los contenidos intestinales de pequeños reptiles y anfibios. Ambas entidades son infrecuentes y no se conoce ningún factor predisponerte de la enfermedad (p. ej., acidosis o inmunodeficiencia). Se cree que la infección por *B. ranarum* se contrae como consecuencia de la introducción traumática del hongo en los tejidos subcutáneos de los muslos, las nalgas y el tronco. Esta forma de cigomicosis subcutánea afecta mayoritariamente a niños (el 80% de los pacientes es menor de 20 años) con un cociente hombre:mujer de 3:1. La infección por *C. coronatus* comienza tras la inhalación de sus esporas, las cuales invaden a continuación los tejidos de la cavidad nasal, los senos paranasales y las partes blandas fasciales. Se ha descrito un cociente hombre:mujer de 10:1, y la enfermedad se registra fundamentalmente en adultos jóvenes. La infección pediátrica es poco frecuente.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los pacientes infectados por *B. ranarum* presentan masas móviles gomosas discoides que pueden alcanzar unas dimensiones considerables y se localizan en el hombro, la pelvis, la cadera y los muslos (véase figura 73-9). Las masas pueden expandirse localmente y terminar por ulcerarse. Es infrecuente la diseminación o la afectación de otras estructuras más profundas. Recientemente se ha comunicado la basidiobolomicosis gastrointestinal en los estados sudoccidentales de EE.UU.

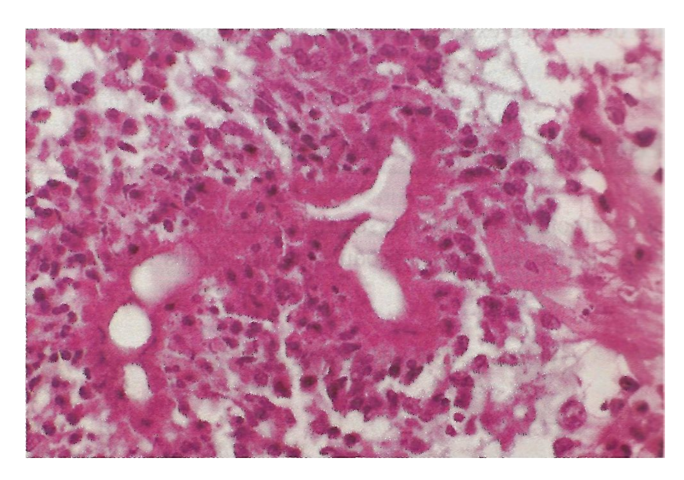


FIGURA 73-10. Cigomicosis subcutánea. Los anchos fragmentos de hifas se rodean de material eosinofílico de Splendore-Hoeppli (H-E, aumento xI60). (Tomado de Chandier FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright *1987, American Society ofüinical Pathologists.)*

La infección por *C. coronatus* se restringe al área rinofacial y, a menudo, el paciente no recaba atención médica hasta

presentar una notable tumefacción de labio superior o la cara (véase figura 73-8). La tumefacción es firme e indolora y puede progresar con lentitud hasta afectar el puente nasal y la cara superior e inferior, incluyendo la órbita. La deformidad facial puede ser muy llamativa (véase figura 73-8); no se produce, sin embargo, la extensión intracraneal, dado que el patógeno no invade los vasos sanguíneos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

A pesar de las llamativas características clínicas de la infección, el diagnóstico de ambos tipos de cigomicosis subcutánea exige la realización de una biopsia. Los hallazgos anatomopatológicos son idénticos para ambos microorganismos (véase figura 73-10); destacan los focos de inflamación con eosinófilos y las hifas típicas de los cigomicetos, las cuales se rodean frecuentemente de material eosinofílico de Splendore-Hoeppli. Se pueden cultivar los hongos a partir del material clínico en medios micológicos estándar.

TRATAMIENTO

Las dos infecciones citadas se tratan con itraconazol. También se ha utilizado el yoduro de potasio en solución saturada por vía oral como tratamiento alternativo. La cirugía plástica puede ser necesaria en los pacientes infectados por C. *coronatus* debido a la extensa fibrosis residual tras la erradicación del hongo.

Feohifomicosis subcutánea

El término **feohifomicosis** se emplea para describir un grupo heterogéneo de micosis producidas por varios hongos pigmentados o dermatiáceos que se desarrollan en los tejidos en forma de hifas irregulares (figura 73-11) en lugar de las células muciformes escleróticas observadas en la cromoblastomicosis (véase tabla 73-1 y figura 73-6). Estas infecciones pueden deberse a un amplio abanico de hongos, todos los cuales se desarrollan como saprofitos en el suelo, la madera y la vegetación en descomposición. Los procesos feohifomicóticos pueden dividirse en superficiales, subcutáneos y profundos o diseminados. Las variantes superficial y profunda se describen en otros capítulos de esta obra (véanse capítulos 72 y 75, respectivamente). Esta sección se ocupa exclusivamente de la variante subcutánea.

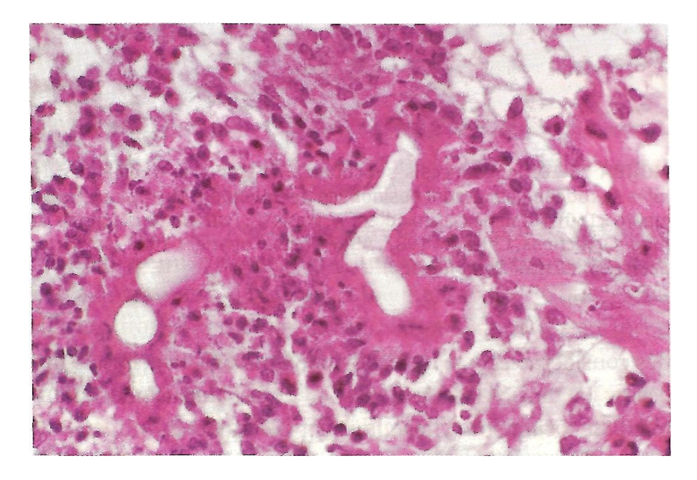


FIGURA 73-11. Feohifomicosis subcutánea. La figura muestra las células levaduriformes dermatiáceas y las hifas tabicadas de *Exophiala spinifera* (H-E, aumento x250). (Tomado de Chandler FW, Watts |C: *Pathologic diagnosis of fangal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, *American Society of Clinical Pathologists.)*

MORFOLOGÍA

Los agentes etiológicos de la feohifomicosis subcutánea conforman un grupo numeroso y diverso (véase tabla 73-1), aunque todos ellos se desarrollan *in vitro* como hongos miceliales productores de pigmento y aparecen como hifas irregulares de pared oscura y células levaduriformes en los tejidos (véase figura 73-11). Las hifas tienen una anchura comprendida entre 2 y 6 um, poseen tabiques y, a menudo, presentan una constricción en el punto de septación. Pueden existir estructuras vesiculares de pared gruesa y diámetro de hasta 25 (xm, al igual que estructuras levaduriformes de gemación. La pigmentación de la pared celular puede variar de clara a oscura, y la confirmación de la naturaleza dermatiácea del hongo puede requerir tinciones especiales, como la tinción de melanina de Fontana-Masson. En los cultivos, los distintos hongos proliferan como formas miceliales de color negro o marrón y se identifican por el modo característico de esporulación.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha referido la implicación de más de 20 hongos dermatiáceos diferentes en la feohifomicosis subcutánea. Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se asocian a esta entidad son *Exophiala jeanselmeí, Wangiella dermatítidis,* y el género *Bipolaris* (véase tabla 73-1). Se cree que la infección se debe a la inoculación traumática del patógeno, ya que estos hongos se desarrollan en el suelo y los residuos vegetales. En efecto, se ha detectado la presencia de astillas de madera en el material anatomopatológico, lo que parece indicar este modo de inoculación y la posibilidad que la formación del quiste feohifomicótico característico sea una reacción a la implantación. No se ha elaborado ninguna explicación al hecho de que algunos microorganismos produzcan quistes feohifomicóticos y otros den lugar a micetomas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Con una mayor frecuencia, las feohifomicosis subcutáneas comienzan con un quiste inflamatorio solitario. Por lo gene-

ral, las lesiones aparecen en los pies y las piernas, aunque pueden verse afectadas las manos y otras regiones corporales. Las lesiones crecen de forma lenta y se expanden a lo largo de varios meses o años. Pueden ser firmes o fluctuantes, y suelen ser indoloras. Cuando se localizan en la proximidad de una articulación, pueden confundirse con un quiste sinovial e hipertrofiarse hasta dificultar los movimientos. Otras manifestaciones de la enfermedad son la formación de lesiones pigmentadas en forma de lámina que presentan induración pero carecen de dolor a la palpación.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico se elabora tras la escisión quirúrgica del quiste. En el examen anatomopatológico, se observa un quiste inflamatorio rodeado de una cápsula fibrosa, una reacción granulomatosa y un área de necrosis central. Existen elementos fúngicos dermatiáceos solitarios y agrupados tanto en el interior de células gigantes como en los residuos necróticos de la matriz extracelular (véase figura 73-11). En general, la pigmentación se aprecia con facilidad en el tejido teñido con H-E. El microorganismo crece *in vitro* y se identifica por su modo de esporulación.

TRATAMIENTO

El principal tratamiento de esta entidad consiste en la escisión quirúrgica. Es posible que las lesiones tipo lámina no sean susceptibles a este abordaje, aunque suelen mostrar una respuesta al tratamiento con itraconazol.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una ecoturísta de 40 años se encontraba en un viaje extenso en la selva de Costa Rica. A lo largo de sus vacaciones acampó, trepó a árboles, vadeó riachuelos, caminó a través de fango y soportó lluvias torrenciales. Perdió los zapatos alrededor de dos semanas después del comienzo de su aventura y continuó caminando descalza durante otras tantas semanas. En esta última etapa sufrió pequeños cortes y abrasiones en ambos pies. Aproximadamente seis meses después de regresar a su domicilio en la región central de EE.UU., observó la presencia de una ligera tumefacción en el pie derecho, el cual no presentaba dolor, inflamación ni drenaje, por lo que acude a su consulta.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de este proceso?
2. ¿Qué tipos de hongos podrían haber causado esta infección?
3. ¿Cómo elaborará usted el diagnóstico de este caso?
4. ¿Qué alternativas terapéuticas existen y qué probabilidad de éxito tiene cada una de ellas?

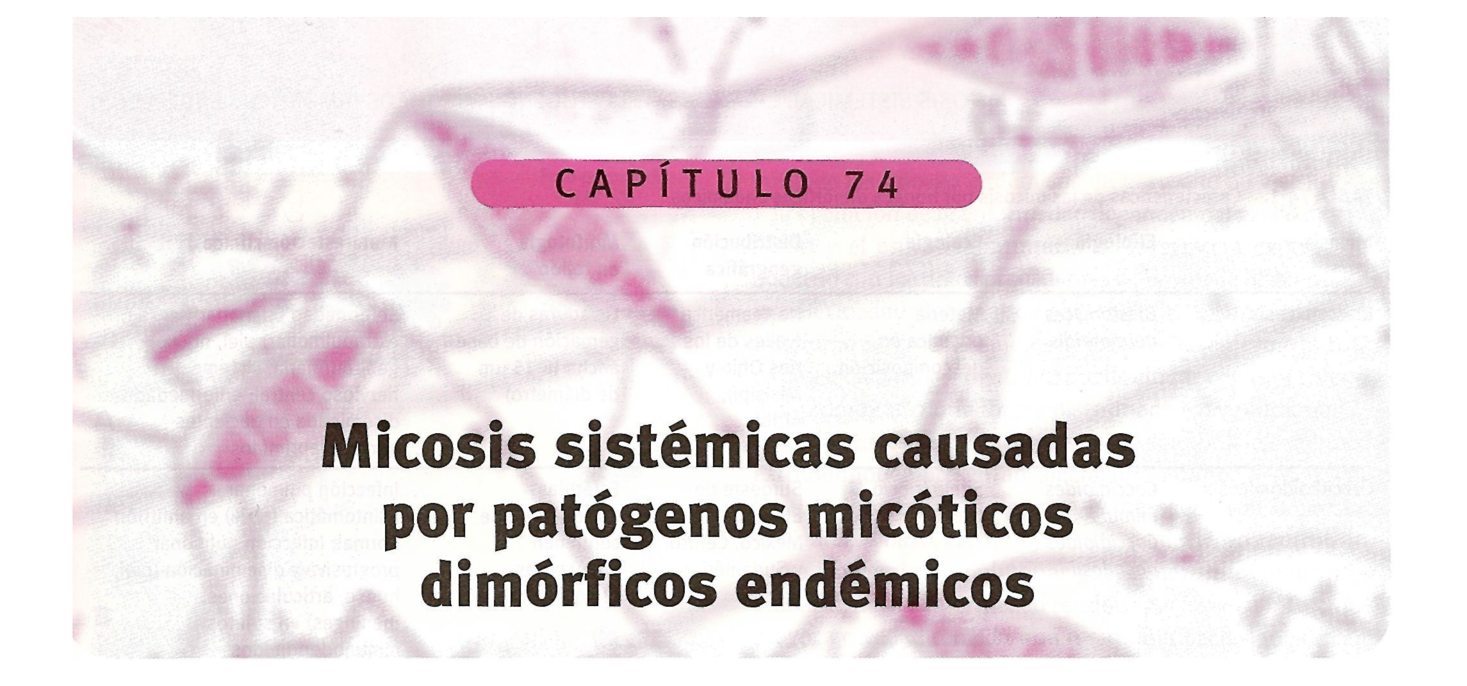
Bibliografía

Basto de Lima Barros M et al: Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a series of cases, *CllnlnfectDis* 38:529-535, 2004.

Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of funga! infectíons*, Chicago, 1987, ASCP Press.

Connor DH et al: *Pathology of ínfectious díseases*, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.

Hay RJ: Cutaneous and subcutaneous mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology*, New York. 2003, Churchill Livingstone.



CAPÍTULO 74

Micosis sistémicas causadas por patógenos micóticos dimórficos endémicos

Los patógenos micóticos dimórficos son microorganismos que se desarrollan en forma filamentosa en la naturaleza o en el laboratorio a una temperatura comprendida entre 25 °C y 30 °C, y en forma de levadura o esférula en tejido o cuando crecen en un medio enriquecido en el laboratorio a 37 °C (figura 74-1). Los microorganismos pertenecientes a este grupo se consideran patógenos primarios **sistémicos** debido a su capacidad de producir infección en anfitriones tanto «normales» como inmunodeprimidos y su tendencia a afectar las visceras profundas tras la diseminación del hongo desde los pulmones tras su inhalación a partir de un foco ambiental. Entre los patógenos dimórficos se encuentran *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides ímmitis, Coccidioides posadasii, Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum, H. capsulatum* var. *duboisü, Paracoccidioides brasiliensis,* y *Penicillium marneffei* (tabla 74-1). Estos microorganismos también se definen como patógenos **endémicos,** ya que su habitat natural se restringe a ciertas regiones geográficas (figura 74-2) y la infección ocasionada por un hongo particular se adquiere por la inhalación de esporas pertenecientes a ese entorno y localización geográfica específicos (véase tabla 74-1). *H. capsulatum, C. immitis (C. posadasii)* y *P, marneffei* se han convertido en patógenos oportunistas destacados en sujetos aquejados de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y otras formas de inmunosupresión. El reconocimiento de estas micosis endémicas se complica, debido a que tan sólo se manifiestan cuando el paciente ha abandonado la zona de endemicidad. Con frecuencia, la infección es latente y únicamente se reactiva cuando el sujeto presenta un estado de inmunosupresión y reside en un área en la que el hongo no es endémico.

Blastomicosis

La blastomicosis es una micosis sistémica producida por el patógeno dimórfico *Blastomyces dermatitidis.* Al igual que otras micosis endémicas, esta infección se limita a regiones geográficas específicas; casi todas las infecciones se originan en la cuenca del río Misisipí, alrededor de los Grandes Lagos, y en la región sudoriental de EE.UU. (véase figura 74-2). Asimismo, se han diagnosticado algunos casos en otras regiones del mundo, como África, Europa y Oriente Medio.

MORFOLOGÍA

Como consecuencia de su dimorfismo térmico, *B. dermatitidis* produce células en fase de levadura no encapsuladas en el tejido e *in vitro* en medios enriquecidos a 3 7 °C, y formas filamentosas de color blanco a amarronado en medios micológicos estándar a 2 5 °C. La forma micelial genera conidias redondas, ovaladas o piriformes (de 2 a 10 mn) que se sitúan en las porciones terminales de ramificaciones largas o cortas (figura 74-3). Los cultivos más antiguos también dan lugar a clamidosporas de pared gruesa y un diámetro comprendido entre 7 y 18 |im. Esta forma de *B. dermatitidis* no se considera diagnóstica y es posible que no se diferencie de las especies monomorfas del género *Chrysosporium* o de un cultivo joven de *H. capsulatum.*

La forma levaduriforme de *B. dermatitidis* se observa en tejidos y cultivos incubados a 3 7 °C, y es inconfundible (figura 74-4). Las células en fase de levadura son esféricas, hialinas y multinucleadas, y poseen un diámetro de 8 a 15 |im y paredes gruesas de «doble contorno». A menudo, el citoplasma aparece separado de la rígida pared celular como consecuencia de su contracción durante el proceso de fijación. Estas células se reproducen mediante la formación de yemas o **blastoconidias.** Por lo general, las yemas son únicas y se encuentran unidas a la célula progenitura por una base ancha (véase figura 74-4).

Las formas en fase de levadura se pueden visualizar en tejidos teñidos con hematoxilina-eosina (H-E); sin embargo, las tinciones micóticas de metenamina argéntica de Gomori (GMS) y ácido peryódico de Schiff (PAS) facilitan la localización de los microorganismos y la definición de su morfología.

TABLA 74-1. Características de las micosis por hongos dimórficos endémicos

Micosis	Etiología	Ecología	Distribución geográfica	Morfología en tejido	Manifestación clínica
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	Materia orgánica en descomposición	Norteamérica (valles de los ríos Ohio y Misisipí), África	Levaduras de gemación de base ancha (8-15 mm de diámetro)	Enfermedad pulmonar (<50%); extrapulmonar: piel, hueso, genitourinaria, sistema nervioso central; enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos
Coccidioidomicosis	*Coccidioides immitis* *Coccidioides posadasii*	Suelo, polvo	Suroeste de EE.UU., México, Centro y Sudamérica	Esférulas (20-60 um) que contienen endosporas (2-4 mm)	Infección pulmonar asintomática (60%) en anfitrión normal; infección pulmonar progresiva y diseminación (piel, hueso, articulaciones, meninges) en sujetos inmunodeprimidos
Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *capsulatum*	*H. capsulatum* var. *capsulatum*	Suelo con un elevado contenido en nitrógeno (excrementos de ave/murciélago)	Norteamérica (valles de los ríos Ohio y Misisipí), Centro y Sudamérica	Levaduras de gemación de base ancha, forma ovalada y pequeño tamaño (2-4 mm) (intracelulares)	Infección pulmonar asintomática (90%) en sujetos sanos y exposición de baja intensidad; enfermedad diseminada en inmunodeprimidos y niños
Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii*	*H. capsulatum* var. *duboisii*	Suelo con un elevado contenido en nitrógeno	Regiones tropicales de África	Levaduras de gemación de gruesa pared y mayor tamaño (8-15 mm); istmo prominente y cicatriz de gemación	Baja tasa de enfermedad pulmonar; mayor frecuencia de afectación cutánea y ósea
Paracoccidioido-micosis	*Paracoccidioides brasiliensis*	Probable asociación a suelo	Centro y Sudamérica	Levadura de gemación múltiple y pared delgada a moderadamente gruesa (15-30 mm; navegante)	Enfermedad pulmonar de resolución espontánea; la infección pulmonar progresiva y diseminación (piel, mucosa, huesos, ganglios linfáticos, visceras y meninges) es más frecuente en niños y pacientes inmunodeprimidos
Peniciliosis por *P. marneffei*	*Penicillium mameffei*	Suelo; rata del bambú	Sudeste asiático	Levaduras en forma de salchicha globosa a alargada (3-5 mm) de vida intracelular y división por fisión	Infección diseminada (piel, partes blandas, visceras) más frecuente en personas con SIDA; semejante a la histoplasmosis, criptococosis o tuberculosis

Adaptado de Perea S, Patterson TF: Endemic mycoses. In Anaissie Ej, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill.

EPIDEMIOLOGÍA

El nicho ecológico de B. *dermatitidis* parece localizarse en la materia orgánica en descomposición. Los estudios realizados en el ser humano y los animales indican que la infección se adquiere como consecuencia de la inhalación de conidias transportadas por el aire producidas por el hongo en fase de proliferación en el suelo y la materia en descomposición (figura 74-5). Las epidemias de esta micosis se han relacionado con el contacto profesional o recreativo con suelo, y los individuos afectados son de cualquier edad y sexo. La blastomicosis no se transmite de un paciente a otro, aunque se ha referido la adquisición de las formas primarias cutánea y pulmonar en el laboratorio.

En Norteamérica, la zona de endemicidad se solapa con la de la histoplasmosis (véase figura 74-2) y abarca los estados centrales meridionales y sudorientales, en especial los que rodean las cuencas de los ríos Ohio y Misisipí, los estados del

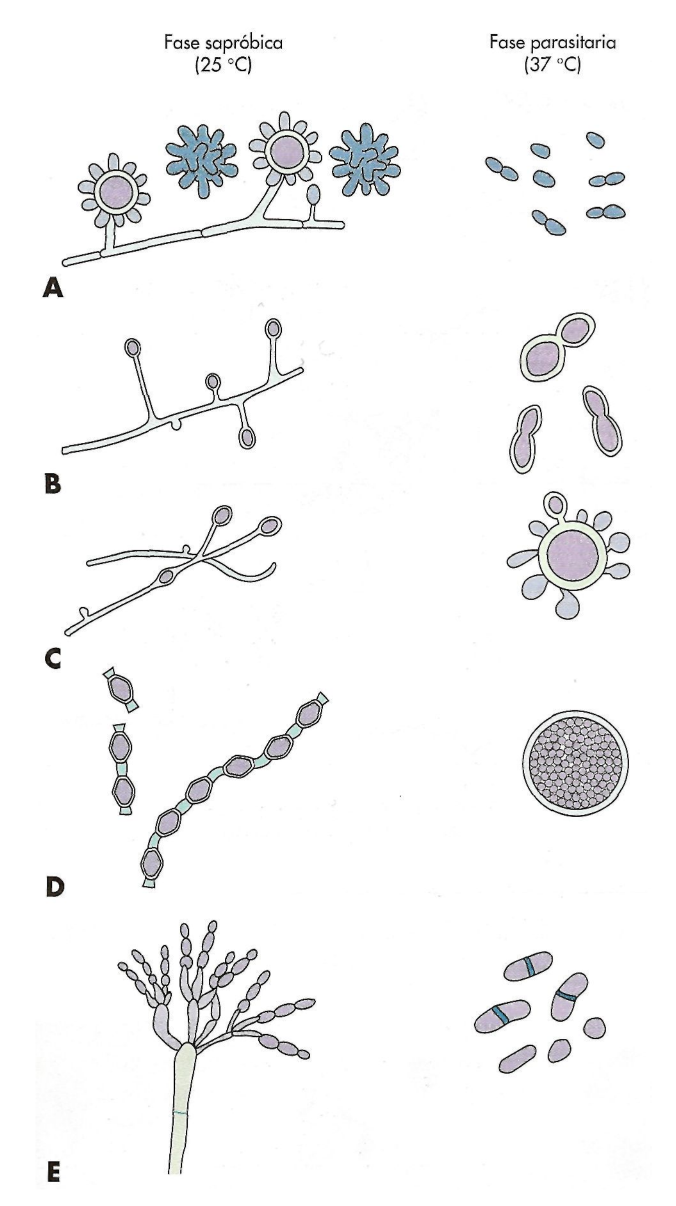


FIGURA 74-1. Fases sapróbica y parasitaria de hongos dimórficos endémicos. A *Histoplasma capsulatum.* B. *Blastomyces dermatitidis.* C *Paracoccidioides brasiliensis.* D. *Coccidioides immitis.* E. *Penicillium marneffei.*

medio oeste y las provincias canadienses que limitan con los Grandes Lagos, así como sendas áreas de Nueva York y Canadá dispuestas a lo largo del río San Lorenzo. La blastomicosis también es endémica en África. Se estima que se producen entre uno y dos casos de blastomicosis sintomática por 100.000 habitantes/año en las zonas de endemicidad de la enfermedad. Entre los animales, los perros son los más afectados; se ha calculado que la tasa de infección es 10 veces mayor que en el ser humano.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La vía habitual de infección en la blastomicosis es la inhalación de conidias (véase figura 74-5). Como sucede en la mayoría de las micosis endémicas, la gravedad de los síntomas y la evolución de la enfermedad dependen del grado de exposición y el estado inmunitario de la persona expuesta. De acuerdo con los datos procedentes de brotes de blastomicosis, la enfermedad sintomática parece darse en una proporción inferior al 50% de los sujetos infectados. La enfermedad clínica causada por *B. dermatitidis* puede cursar con una enfermedad pulmonar o una forma diseminada extrapulmonar. Dos terceras partes de los pacientes afectados por la diseminación extrapulmonar presentan afectación cutánea y ósea. Otras localizaciones de diseminación hematógena son la próstata, el hígado, el bazo, el riñon y el sistema nervioso central.

La blastomicosis pulmonar puede ser asintomática o bien cursar con una enfermedad seudogripal leve. La infección de mayor gravedad remeda una neumonía bacteriana de inicio agudo, fiebre alta, infiltrados lobulares y tos. El cuadro puede evolucionar a un síndrome disneico agudo del adulto con fiebre alta, infiltrados difusos e insuficiencia respiratoria. Una forma respiratoria más subaguda o crónica de blastomicosis puede remedar la tuberculosis o el cáncer de pulmón por los hallazgos radiológicos de lesiones pulmonares tipo masa o infiltrados fibronodulares.

La afectación cutánea crónica es una variante clásica de la blastomicosis. Esta forma suele deberse a la diseminación hematógena de la infección desde el pulmón, en la mayoría de los casos en ausencia de lesiones pulmonares evidentes o síntomas sistémicos. Las lesiones pueden ser papulosas, pustulosas o indolentes, así como ulcerativas, nodulares y verrugosas con costras superficiales y márgenes serpiginosos elevados. Acostumbran a ser indoloras y se localizan en áreas expuestas, como la cara, el cuello y las manos. Pueden confundirse con un carcinoma epidermoide. En ausencia de tratamiento, la blastomicosis cutánea se cronifica y presenta remisiones, exacerbaciones y un incremento gradual del tamaño de las lesiones.

La blastomicosis es relativamente poco frecuente en sujetos afectados por el SIDA u otros trastornos inmunosupresores. Sin embargo, tiende a representar una entidad aguda con afectación del sistema nervioso central y un pronóstico mucho más desfavorable cuando se registra en estos individuos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la blastomicosis se basa en la detección microscópica del microorganismo en tejidos u otro material clínico junto a la confirmación mediante cultivo (tabla 74-2). Las muestras más útiles para el diagnóstico de la blastomicosis pulmonar son las de esputo, lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar. Es preciso realizar un examen directo de material teñido mediante GMS, PAS, Papanicolau o Giemsa. Igualmente, se pueden examinar preparaciones frescas de esputo, líquido cefalorraquídeo, orina, pus, raspado de piel, e impresiones tisulares por medio de blanco calcoflúor y microscopía de fluorescencia con el propósito de detectar las formas levaduri-

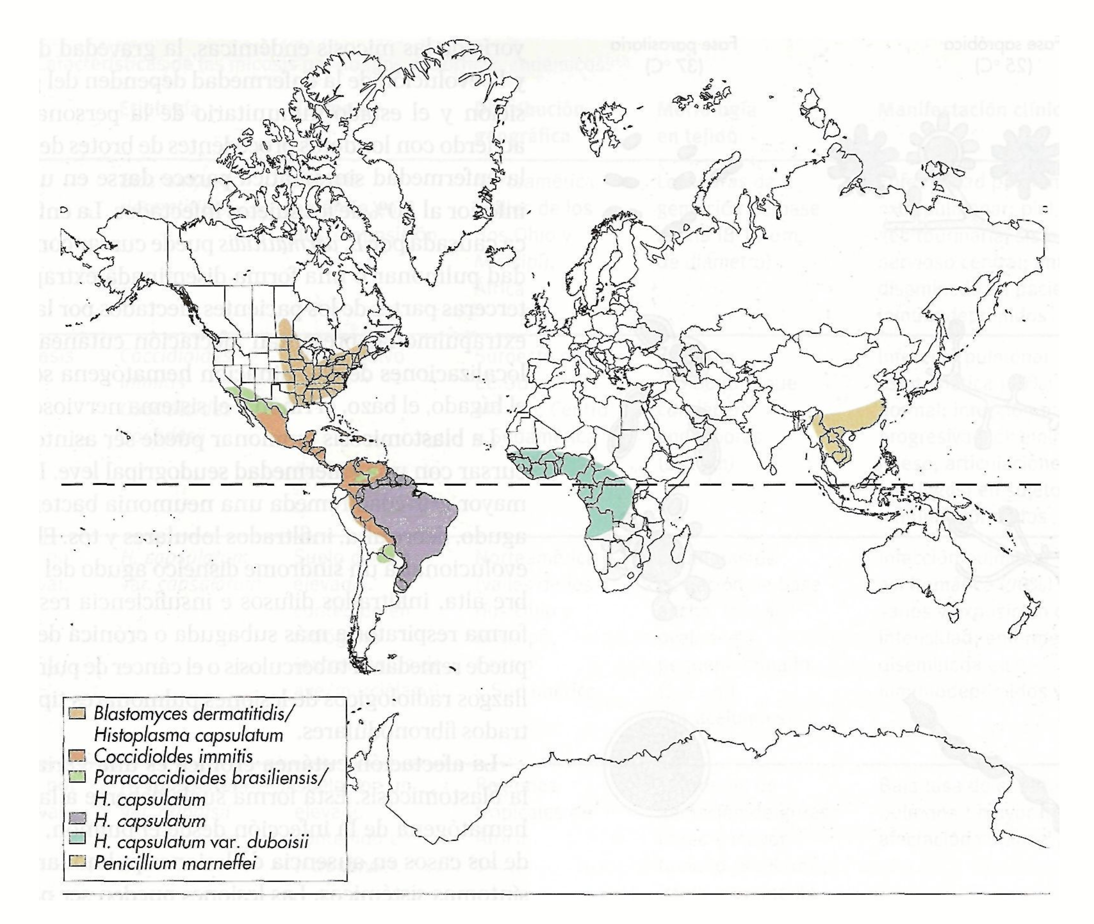


FIGURA 74-2. Distribución geográfica básica de las micosis endémicas.

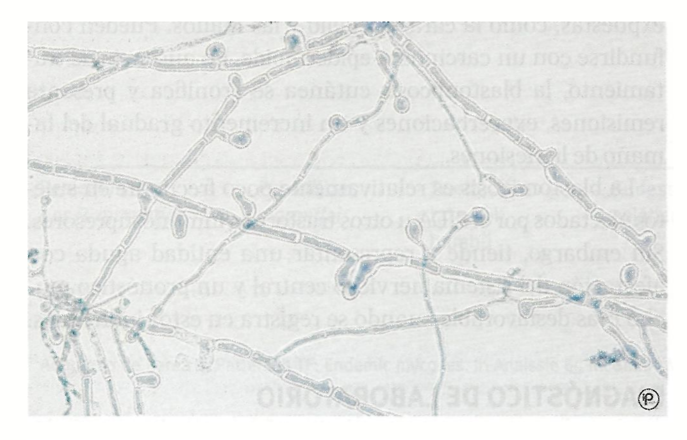


FIGURA 74-3. Fase micelial de *Blastomyces dermatitidis.* (Reproducido de *Indiana Pathology Images.)*

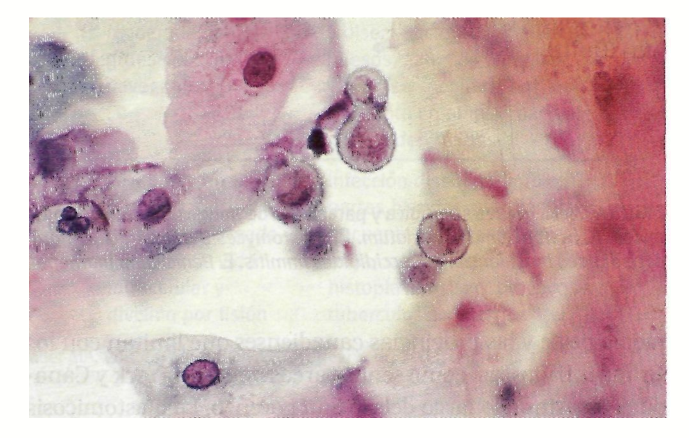


FIGURA 74-4. Tinción de Giemsa de *Blastomyces dermatitidis* en la que se aprecia la levadura de gemación de base ancha.

formes características. La presencia de la levaduras de gemación de base ancha permite elaborar un diagnóstico definitivo.

Se debe cultivar el material clínico en medios micológicos selectivos y no selectivos a 2 5 °C-3 0 °C y 3 7 °C. La forma micelial del hongo se desarrolla fácilmente a una temperatura comprendida entre 25 °C y 30 °C, aunque su crecimiento suele ser lento y llega a requerir cuatro o más semanas. Esta forma micelial (véase figura 74-3) carece de capacidad diagnóstica, por lo que es preciso confirmar su identidad mediante la conversión a la célula en fase de levadura a 3 7 °C, pruebas de exoantígenos (detección inmunológica de antígeno A libre) o hibridación de sondas de ácidos nucleicos. La manipulación de los cultivos se debe efectuar en una cabina de bioseguridad, ya que las conidias son infecciosas.

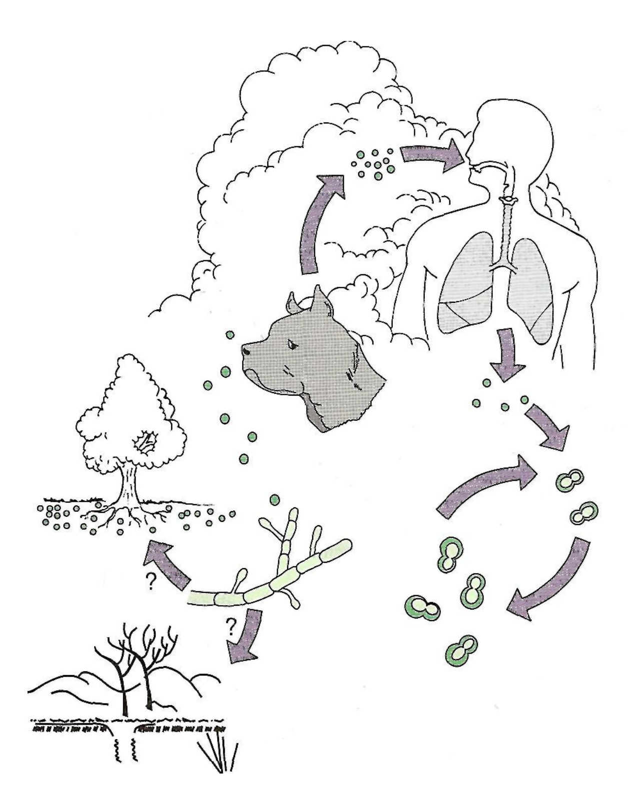


FIGURA 74-5. Ciclo vital de las fases filamentosa (sapróbica) y levaduriforme (parasitaria) de *Blastomyces dermatitidis.*

Existen algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos frente a *B. dermatitidis* (véase tabla 74-2), pero su sensibilidad y especificicad son insuficientes y su utilidad es escasa para el diagnóstico. Se ha comercializado una prueba de detección de antígenos en la orina, aunque no se han descrito adecuadamente sus prestaciones y se desconoce qué función podría desempeñar en el diagnóstico.

TRATAMIENTO

La decisión de tratar a un paciente aquejado de blastomicosis ha de tener en cuenta la forma clínica y la gravedad del proceso, así como el estado inmunitario del sujeto y la toxicidad de los compuestos antifúngicos. Evidentemente, es necesario administrar un tratamiento frente a la blastomicosis pulmonar en los pacientes inmunodeprimidos o afectados por una enfermedad pulmonar progresiva. De igual modo, los pacientes con indicios de diseminación hematógena (p. ej., piel, hueso y localizaciones extrapulmonares) precisan de un tratamiento antifúngico. Anfotericina B constituye el fármaco de elección como tratamiento de la enfermedad meníngea potencialmente mortal. La enfermedad leve o moderada se puede tratar con itraconazol. En función de la gravedad del proceso y del estado inmunitario del anfitrión, las tasas de éxito terapéutico de anfotericina B o antifúngicos del grupo de los azoles varían entre un 70% y un 95%. La supervivencia de los pacientes con SIDA y otras inmunodeficiencias se reduce a la mitad de estas cifras. Este grupo de pacientes puede precisar de un tratamiento supresor prolongado con itraconazol con el fin de evitar la recidiva de la infección.

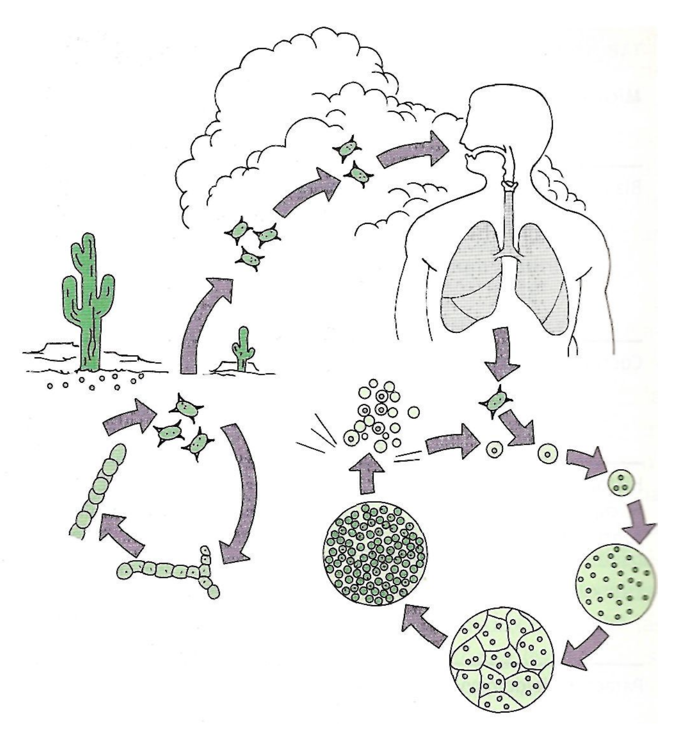


FIGURA 74-6. Ciclo vital de las fases micelial (sapróbica) y levadur!-forme (parasitaria) de *Coccidioides immitis.*

Coccidioidomícosis

La coccidioidomícosis es una micosis endémica causada por una de dos especies indistinguibles, *C. immitis* y *C. posadasii.* La enfermedad se desarrolla como consecuencia de la inhalación de artroconidias infecciosas (figura 74-6) y comprende desde una infección asintomática (en la mayoría de las personas) hasta una infección progresiva y la muerte. Las dos especies se diferencian por su distribución geográfica y su genotipo: *C. immitis* se localiza en California (EE.UU.), mientras que C. *posadasii* es responsable de casi todos los casos registrados fuera de este estado. Exceptuando estas diferencias, no parece existir ninguna diferencia adicional a nivel de su fenotipo o su potencial patogénico. Por ello, en este capítulo se empleará la designación más frecuente de *C. immitis.*

Al igual que la sífilis y la tuberculosis, la coccidioidomícosis origina diversas lesiones y se ha bautizado como «la gran imitadora». Entre otros, ha recibido también el nombre de granuloma coccidioidal y fiebre del valle de San Joaquín.

MORFOLOGÍA

C. *immitis (C. posadasii)* es un hongo dimórfico que se desarrolla como una forma micelial en el ambiente y los cultivos *in*

TABLA 74-2. Diagnóstico de las micosis dimórficas endémicas

Micosis	Cultivo	Morfología ¡n v'rtro		Histopatología	Serología
		25 °C	37 °C		
Blastomicosis	Esputo, LBA, tejido pulmonar, biopsia cutánea	Filamentosa, conidias redondas a ovaladas o piriformes (diámetro 2-10 mm)	Levadura de gemación de base ancha y gruesa pared (8-15	Levadura de gemación de base ancha mm)	Anticuerpos: FC, ID, EIA (escasa sensibilidad y especificidad) Antígeno: orina (no se ha definido su rendimiento)
Coccidioidomicosis	Esputo, LBA, tejido	Micelio con artroconidias cilindricas (3-6 mm)	NA	Esférulas (20-60 mm) que contienen endosporas	Anticuerpos: PT, FC, ID, APL (diagnóstica y pronostica)
Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *capsutatum*	Esputo, LBA, sangre, médula ósea, tejido	Micelio con artroconidias tuberculadas (8-15 mm) y pequeñas microconidias ovaladas (2-4 m*m)*	Pequeña levadura de gemación (2-4 mm)	Levadura intracelular de gemación	Anticuerpos: FC, ID Antígeno: suero y orina (sensibilidad del 92% en enfermedad diseminada)
Paracoccidioidomicosis	Esputo, LBA, tejido	Micelio, microconidias redondas (2-3 mm) y clamidosporas intercaladas	Levadura de gemación múltiple de gran tamaño (15-30 mm)	Levadura de gemación múltiple de gran tamaño	Anticuerpos: ID, FC (especificidad variable, FC útil para vigilar la respuesta)
Peniciliosis por *P. marneffei*	Sangre, médula ósea, tejido	Micelio con un pigmento rojo difundible; los conidióforos culminan en un penicilio conspicuo que porta conidias lisas elipsoidales	Levadura alargada pleomorfa (1-8 m*m)* con tabiques transversales	Levadura alargada de vida intracelular con tabiques transversos	En fase de desarrollo

APL, aglutinación de partículas de látex; EIA, enzimoinmunoanálisis; FC, fijación del complemento; ID, inmunodifusión; LBA, lavado broncoalveolar; NA, no aplicable; PT, prueba de precipitina.

vitro a 25 °C, y como una esférula endosporuladora en tejido y en algunas condiciones *in vitro* (véase figura 74-1; tabla 74-2 y figuras 74-7 y 74-8). En los cultivos a 2 5 °C se observan varias morfologías miceliales. La proliferación inicial se compone de colonias húmedas, glabras y de color blanco a grisáceo, y aparece tras un período de incubación de 3 a 4 días. Se forman rápidamente abundantes micelios aéreos, y la colonia aumenta su tamaño hasta convertirse en una «floración» circular. Las colonias maduras suelen adoptar un color marrón o azul lavanda.

Microscópicamente, las hifas vegetativas originan hifas fértiles que producen artroconidas hialinas alternas (espaciadas por células de separación) (véase figura 74-7). Cuando se liberan, las artroconidias infecciosas suelen tener forma cilindrica y presentan una estructura anular en ambos extremos. Las hifas vegetativas también se fragmentan para formar artroconidias a medida que envejece el cultivo.

Tras ser inhaladas, las artroconidias (anchura comprendida entre 2,5 y 4 *yon)* se redondean conforme se transforman en esférulas en el pulmón (véase figura 74-8). Cuando alcanzan la madurez, las esférulas (diámetro de 20 a 60 *\im)* forman endosporas por medio de un proceso conocido como «división progresiva». La rotura de la pared de la esférula libera las endosporas, las cuales darán lugar a nuevas esférulas (véase figura 74-6). Se pueden observar hifas tabicadas y artroconidias en alrededor de un 10% a 30% de las cavidades pulmonares asociadas a la coccidioidomicosis.

EPIDEMIOLOGÍA

La coccidioidomicosis es una enfermedad endémica de los estados sudorientales desérticos de EE.UU., el norte de México y algunas áreas dispersas de América Central y del Sur. C. *immitis* se encuentra en el suelo, y la presencia de excrementos de murciélago y roedores favorece su proliferación. La exposición a las artroconidias infecciosas es más intensa a finales del verano y durante el otoño, épocas en las que prevalecen condiciones de polvo. Los ciclos de sequía y precipitaciones potencian la dis-

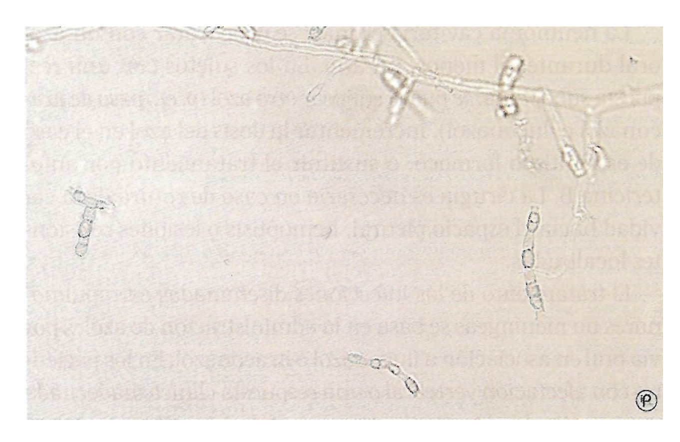


FIGURA 74-7. Fase micelial de *Coccidioides immitis.* (Tomado de Marler LM, Siders JA, Simpson AI, Alien SD: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images, 2004.)*

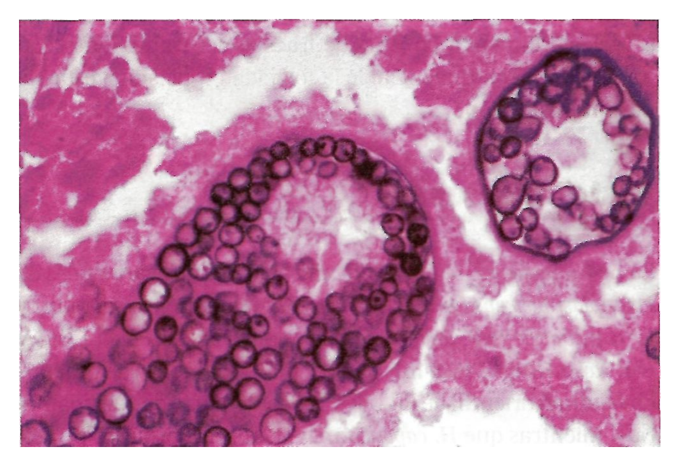


FIGURA 74-8. Esférula de *Coccidioides immitis.* (Tomado de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, *American Society of Clínica! Pathologists.)*

persión del microorganismo, ya que la lluvia intensa facilita el desarrollo del hongo en el suelo rico en residuos de nitrógeno y las posteriores sequía y vientos favorecen la formación de partículas portadoras de artroconidias (véase figura 74-6). La coccidioidomicosis se contrae principalmente por inhalación de artroconidias, y las tasas de infección en las zonas de endemicidad oscilan entre un 16% y un 42% hacia el comienzo de la edad adulta. La incidencia de esta entidad se aproxima a 15 casos por 100.000 habitantes/año en el área de endemicidad, si bien afecta de manera desproporcionada a sujetos de más de 65 años de edad (~3 6 por 100.000) y personas infectadas por el VIH (-20 por 100.000).

ENFERMEDADES CLÍNICAS

C. immitis quizás constituya el patógeno micótico más virulento en el ser humano. La inhalación de un pequeño número de artroconidias produce una coccidioidomicosis primaria, la cual puede consistir en una enfermedad pulmonar asintomática (~60% de los pacientes) o un proceso seudogripal de resolución espontánea que se caracteriza por la presencia de fiebre, tos, dolor torácico y adelgazamiento. Los pacientes con coccidioidomicosis primaria pueden presentar diversas reacciones alérgicas (-10%) como consecuencia de la formación de complejos inmunitarios; entre ellas cabe citar el exantema maculoeritematoso, el eritema multiforme y el eritema nudoso.

La enfermedad primaria suele remitir sin necesidad de tratamiento alguno y confiere una potente inmunidad específica frente a la reinfección, la cual se puede detectar a través de la prueba cutánea de coccidioidina. En los pacientes que presentan sintomatología durante un período de seis o más semanas, la enfermedad evoluciona hacia una coccidioidomicosis secundaria con nodulos, enfermedad cavitaria o enfermedad pulmonar progresiva (5% de los casos); la diseminación uni o multisistémica tiene lugar en un 1% de esta población. Como localizaciones extrapulmonares de la infección se han descrito la piel, las partes blandas, los huesos, las articulaciones y las meninges. Las personas pertenecientes a ciertos grupos étnicos (p. ej., filipinos, afroamericanos, indios americanos, hispanos) presentan el riesgo más elevado de diseminación, y la afectación meníngea es una secuela frecuente en este grupo (tabla 74-3). Junto con el origen étnico, los hombres (9:1), las mujeres en el tercer trimestre de gestación, los sujetos con inmunodeficiencias celulares (como el SIDA o el trasplante de órganos), y los individuos con edades extremas tienen mayor riesgo de padecer una forma diseminada (véase tabla 74-3). La mortalidad de la enfermedad diseminada supera un 90% en ausencia de tratamiento y es frecuente la infección crónica.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la coccidioidomicosis exige el estudio anatomopatológico de material tisular o material clínico de otro tipo, el aislamiento del hongo en cultivo, y la realización de pruebas serológicas (véase tabla 74-2). La visualización microscópica directa de esférulas endosporuladoras en muestras de esputo, exudados o tejido se considera suficiente para establecer el diagnóstico (véase figura 74-8) y se prefiere sobre el cultivo debido a la elevada infectividad del hongo micelial en condiciones *in vitro*. Es preciso examinar directamente los exudados clínicos en hidróxido de potasio (KOH) al 10%-20% con blanco calcoflúor; las muestras tisulares de biopsia se tiñen mediante H-E o tinciones específicas para hongos, como GMS o PAS (véase figura 74-8).

Las muestras clínicas se pueden cultivar en medios micológicos estándar a 25 °C. Las colonias de *C. immitis* se desarrollan en el plazo de 3 a 5 días, y la esporulación típica se observa después de 5 a 10 días. Debido a la elevada infectividad del patógeno, se deben sellar las placas o tubos con cinta permeable a gases (placas) o tapones de rosca (tubos), y únicamente se examinarán en una cabina de bioseguridad. La

TABLA 74-3. Factores de riesgo de coccidioidomicosis diseminada

Factor de riesgo	Riesgo superior
Edad	Lactantes y ancianos
Sexo	Hombres
Factores genéticos	Filipinos > afroamericanos > indios americanos > hispanos > asiáticos
Título anticuerpos FC sérico	>1 : 32
Embarazo	Último trimestre de gestación y puerperio
Prueba cutánea	Negativo
Alteración de inmunidad celular	Neoplasia maligna, quimioterapia, tratamiento con esteroides, infección por VIH

Reproducido de MitchellTG: Systemic fungí. In Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier.
FC, fijación del complemento.

identificación de C. *immitis* a partir de un cultivo se logra mediante las pruebas de inmunodifusión de exoantígenos o de hibridación de ácidos nucleicos. La conversión *in vitro* de la forma micelial en esférulas no se suele llevar a cabo fuera del ámbito de los estudios de investigación.

Se dispone de varias pruebas serológicas para el cribado inicial, la confirmación o la evaluación pronostica (véase tabla 74-2). En la fase inicial del diagnóstico, la combinación de la prueba de inmunodifusión y la prueba de aglutinación de partículas de látex logra detectar alrededor de un 93% de los casos. Las pruebas de fijación del complemento y de precipiüna también se emplean en el diagnóstico y el pronóstico. Con frecuencia, los estudios pronósticos utilizan títulos seriados de fijación del complemento: los títulos en aumento suponen un signo pronóstico desfavorable, mientras que los títulos en disminución son indicativos de mejoría.

TRATAMIENTO

La mayor parte de los sujetos aquejados de coccidioidomicosis primaria no requiere ningún tratamiento antifúngico específico. Se debe instaurar un tratamiento en las personas con factores de riesgo (véase tabla 74-3), como las receptoras de un trasplante de órganos, infectadas por el VIH o sometidas a dosis altas de corticosteroides, o aquellas con indicios de una infección de excepcional gravedad. La coccidioidomicosis primaria en el tercer trimestre del embarazo o en el transcurso del puerperio precisa de un tratamiento con anfotericina B.

Los pacientes inmunodeprimidos o los aquejados de neumonía difusa han de recibir anfotericina B seguida de un azol (fluconazol o itraconazol) como tratamiento de mantenimiento. La duración mínima del tratamiento debe ser de un año. Los sujetos inmunodeprimidos se deben mantener con un azol oral como profilaxis secundaria.

La neumonía cavitaria crónica se debe tratar con un azol oral durante, al menos, un año. En los sujetos con una respuesta subóptima, se puede emplear otro azol (p. ej., paso de itraconazol o fluconazol), incrementar la dosis del azol en el caso de este último fármaco, o sustituir el tratamiento por anfotericina B. La cirugía es necesaria en caso de rotura de la cavidad hacia el espacio pleural, hemoptisis o lesiones resistentes localizadas.

El tratamiento de las infecciones diseminadas extrapulmonares no meníngeas se basa en la administración de azoles por vía oral en asociación a fluconazol o itraconazol. En los pacientes con afectación vertebral o una respuesta clínica inadecuada se recomienda el tratamiento con anfotericina B junto con el desbridamiento quirúrgico y la estabilización de la lesión.

La coccidioidomicosis meníngea se trata mediante la administración de fluconazol o itraconazol (alternativa secundaria debido a la deficiente penetración en el SNC) de forma indefinida. La administración intratecal de anfotericina B tan sólo se recomienda en caso de fracaso del tratamiento con azoles como consecuencia de la toxicidad asociada a esta vía de administración.

Histoplasmosis

La histoplasmosis se debe a la infección por dos variedades de *Histoplasma capsulatum:* H. *capsulatum* var. *capsulatum* y *H. capsulatum* var. *duboisii* (véase tabla 74-1). *H. capsulatum* var. *capsulatum* causa infecciones pulmonares y diseminadas en la mitad oriental de EE.UU. y la mayor parte de Latinoamérica, mientras que fí. *capsulatum* var. *duboisii* produce principalmente lesiones cutáneas y óseas, y se localiza en las zonas tropicales de África (véase figura 74-2).

MORFOLOGÍA

Ambas variedades de H. *capsulatum* presentan dimorfismo térmico y son capaces de desarrollarse como formas filamentosas hialinas en la naturaleza y los cultivos a 2 5 °C, y como una levadura intracelular de gemación en tejido y cultivos incubados a 37 °C (véase tabla 74-2; figuras 74-9, 74-10 y 74-11). En condiciones *in vitro,* las formas miceliales de *H. capsulatum* var. *capsulatum* y var. *duboisii* no se diferencian entre sí a nivel macroscópico ni microscópico. Las colonias filamentosas crecen lentamente y se desarrollan como elementos miceliales blanquecinos o amarronados tras un período comprendido entre varios días y una semana. La forma filamentosa produce dos tipos de conidias: 1) macroconidias esféricas de pared gruesa y gran tamaño (8 a 15 fxm) con proyecciones espiculares (macroconidias tuberculadas) que surgen de unos cortos conidióforos (véanse figuras 74-1 y 74-9), y 2) pequeñas microconidias ovaladas (2 a 4 |*m) con paredes lisas o algo rugosas, sésiles o situadas en pedúnculos de corta longitud (véanse figuras 74-1 y 74-9). Las formas le-

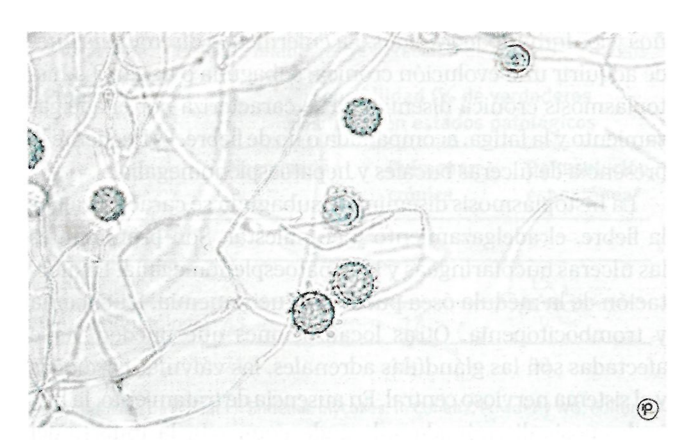


FIGURA 74-9. Fase micelial de *Histoptasma capsulatum;* la imagen muestra la presencia de macroconidias tuberculadas. (Tomado de Marler LM, Siders JA, Simpson AI, Alien SD: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images, 2004.)*

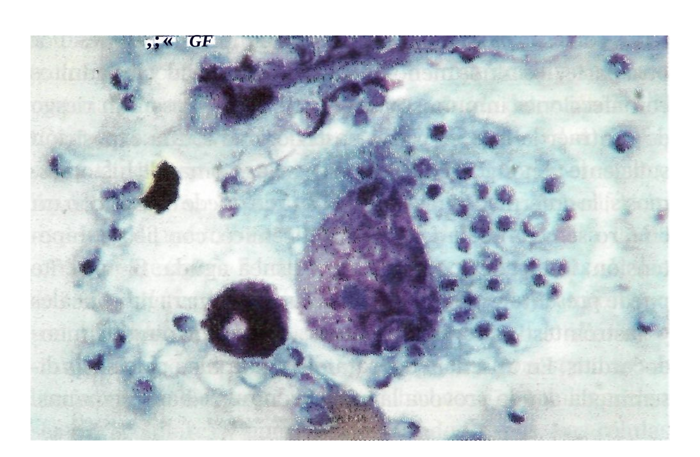


FIGURA 74-10. Preparación teñida con Giemsa en la que se aprecia la fase intracelular de *HIstoplasma capsulatum* var. *capsulatum.*

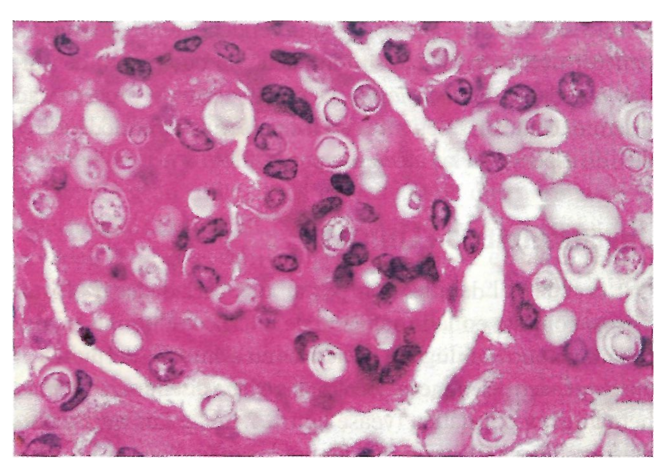


FIGURA 74-11. Sección tisular teñida con H-E en la que se observa las formas levaduriformes intracelulares de *Histoplasma capsulatum* var. *duboisü.* (Tomado de Connor DH et al: *Pathologyofinfectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & tange.)

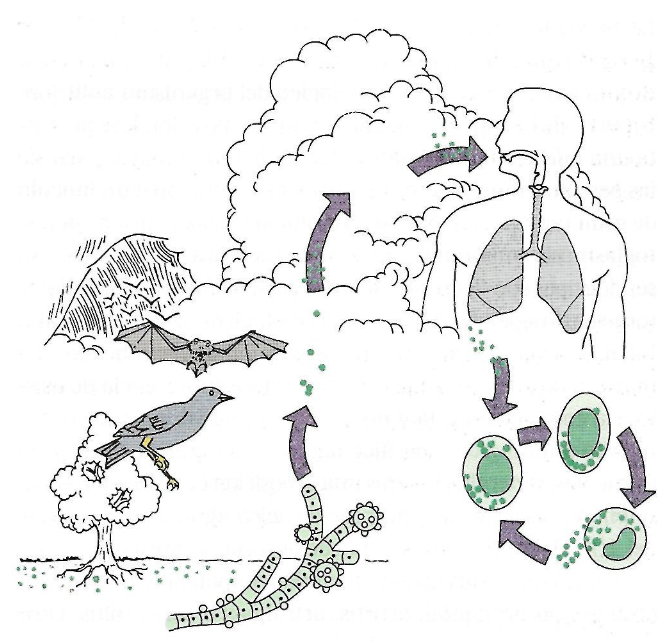


FIGURA 74-12. Ciclo vital de las formas micelial (sapróbica) y levaduriforme (parasitaria) de *Histoplasma capsulatum.*

vaduriformes presentan una delgada pared, son ovaladas y miden entre 2 y 4 um (var. *capsulatum)* (véase figura 74-10) o bien poseen una pared más gruesa y un tamaño comprendido entre 8 y 15 *[im* (var. *duboisü)* (véase figura 74-11). Las levaduras de ambas variedades de *H. capsulatum* se desarrollan en el medio intracelular *in vivo* y son uninucleadas (véanse figuras 74-10 y 74-11).

EPIDEMIOLOGÍA

La histoplasmosis producida por la variedad *capsulatum* se localiza en las extensas regiones de los valles de los ríos Ohio y Misisipí en EE.UU., en México, y en América Central y del Sur (véanse figura 74-2 y tabla 74-1). La histoplasmosis debida a la variedad *duboisü, o* histoplasmosis africana, se distribuye en las zonas tropicales de África (como Gabón, Uganda y Kenia) (véanse figura 74-2 y tabla 74-1).

El habitat natural de la forma micelial de ambas variedades de *H. capsulatum* es el suelo con un elevado contenido en nitrógeno, como el existente en áreas contaminadas por excrementos de ave o murciélago. Los brotes de histoplasmosis se han asociado a la exposición a perchas de aves, cuevas, edificios deteriorados y proyectos de renovación urbana con actividades de excavación y demolición. Se cree que los brotes son consecuencia de la formación de partículas aerosolizadas portadoras de macroconidias y fragmentos miceliales a partir del suelo alterado y de su ulterior inhalación por parte de los sujetos expuestos (figura 74-12). Aunque las tasas de ataque pueden alcanzar un 100% en algunas de estas exposiciones, la mayoría de los casos suele ser asintomática y únicamente se detecta por medio de pruebas cutáneas. Los sujetos inmunode-

primidos y los niños presentan una tendencia más acusada a padecer una enfermedad sintomática con cualquiera de ambas variedades de *Histoplasma.* La reactivación del proceso y su diseminación son frecuentes en las personas inmunodeprimidas, en especial en las afectadas por el SIDA.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La vía habitual de infección por ambas variedades de *Histoplasma* consiste en la inhalación de microconidias, las cuales germinan para dar lugar a levaduras en el interior del pulmón, donde pueden permanecer localizadas o bien diseminarse por vía hematógena o linfática (véase figura 74-12). Las microconidias son fagocitadas con rapidez por los macrófagos y los neutrófilos pulmonares, y se cree que su conversión a la forma de levadura parásita tiene lugar en el interior de estas células.

Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *capsulatum*

La presentación clínica de la histoplasmosis producida por *H. capsulatum* var. *capsulatum* depende de la intensidad de la exposición y el estado inmunológico del organismo anfitrión. Un 90% de los sujetos sometidos a una exposición leve presenta una infección asintomática. Sin embargo, la mayor parte de las personas muestra síntomas tras su exposición a un inoculo de gran tamaño. La forma de resolución espontánea de la histoplasmosis pulmonar aguda se caracteriza por un proceso seudogripal con fiebre, escalofríos, cefalea, tos, mialgia y dolor torácico. Pueden existir indicios radiológicos de linfadenopatía Miar o mediastínica e infiltrados pulmonares parcheados. La mayoría de las infecciones agudas remite en ausencia de asistencia complementaria y no exige la administración de tratamiento antifúngico específico alguno. En algunos casos poco frecuentes, generalmente tras una exposición de gran intensidad, se puede observar un síndrome disneico agudo. En alrededor del 10% de los pacientes se puede apreciar la presencia de secuelas inflamatorias, como una linfadenopatía persistente con obstrucción bronquial, artritis, artralgias o pericarditis. Otra complicación infrecuente de la histoplasmosis es un trastorno conocido como fibrosis mediastínica, en la que la persistencia de la respuesta del anfitrión frente al microorganismo puede originar una fibrosis masiva con constricción de ciertas estructuras mediastínicas, como el corazón y los grandes vasos.

La histoplasmosis pulmonar progresiva puede seguir a la infección aguda en cerca de 1 de 100.000 casos/año. Los síntomas pulmonares crónicos se asocian a la presencia de cavidades apicales y fibrosis, y son más probables en los pacientes con una enfermedad pulmonar subyacente previa. Por lo general, estas lesiones no remiten de forma espontánea y la persistencia del microorganismo provoca un proceso progresivo de destrucción y fibrosis desencadenado por la respuesta inmunitaria del anfitrión.

La histoplasmosis diseminada sigue a la infección aguda en 1 de 2.000 adultos y es notablemente más frecuente en los niños y los inmunodeprimidos. La enfermedad diseminada puede adquirir una evolución crónica, subaguda o aguda. La histoplasmosis crónica diseminada se caracteriza por el adelgazamiento y la fatiga, acompañada o no de fiebre. Es frecuente la presencia de úlceras bucales y hepatoesplenomegalia.

La histoplasmosis diseminada subaguda se caracteriza por la fiebre, el adelgazamiento y el malestar. Son prominentes las úlceras bucofaríngeas y la hepatoesplenomegalia. La afectación de la médula ósea puede producir anemia, leucopenia y trombocitopenia. Otras localizaciones que pueden verse afectadas son las glándulas adrenales, las válvulas cardíacas y el sistema nervioso central. En ausencia de tratamiento, la histoplasmosis diseminada subaguda comporta la muerte del paciente en un plazo comprendido entre 2 y 24 meses.

La histoplasmosis diseminada aguda constituye un proceso fulminante que afecta con una frecuencia mayor a los sujetos con una acusada inmunosupresión, como los aquejados de SIDA, los receptores de un trasplante de órganos y los tratados con esferoides u otros fármacos inmunosupresores. Por otra parte, los niños menores de un año de edad y los adultos con afecciones inmunosupresoras también presentan riesgo de contraer la infección con posterioridad a una exposición suficiente al hongo. A diferencia de otras formas de histoplasmosis, la enfermedad diseminada aguda puede cursar con un cuadro semejante al del *shock* septicémico, con fiebre, hipotensión, infiltrados pulmonares y disnea aguda. El paciente puede presentar, igualmente, úlceras y hemorragias bucales y gastrointestinales, insuficiencia adrenal, meningitis o endocarditis. En ausencia de tratamiento, la histoplasmosis diseminada aguda provoca la muerte en unos días o semanas.

Histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duhoisii*

A diferencia de lo que se observa en la histoplasmosis clásica, las lesiones pulmonares son infrecuentes en la histoplasmosis africana. La forma localizada de histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii* representa un proceso crónico caracterizado por una linfadenopatía regional con lesiones cutáneas y óseas. Las lesiones cutáneas son papulosas o nodulosas y dan lugar a abscesos que se ulceran posteriormente. Alrededor de una tercera parte de los pacientes presenta lesiones óseas en las que destacan la osteolisis y la afectación de las articulaciones contiguas. Los huesos del cráneo, el esternón, las costillas y las vértebras resultan afectados con una mayor frecuencia, a menudo con abscesos y fístulas suprayacentes.

En los sujetos muy inmunodeprimidos se puede observar una forma diseminada más fulminante de la histoplasmosis por *H. capsulatum* var. *duboisii.* Se produce una diseminación por vía hematógena y linfática a la médula ósea, el hígado, el bazo y otros órganos que se caracteriza por la presencia de fiebre, linfadenopatía, anemia, adelgazamiento y organomegalia. Esta forma de la enfermedad es siempre mortal excepto en los pacientes que reciben un diagnóstico y tratamiento precoces.

TABLA 74-4. Pruebas analíticas de detección de la histoplasmosis

Prueba	Sensibilidad (% de verdaderos positivos) en estados patológicos		
	Diseminada	Pulmonar crónica	De resolución espontánea*
Antígeno	92	21	39
Cultivo	85	85	15
Anatomopatología	43	17	9
Serología	71	100	98

Reproducido de WheatL): Endemic mycoses. In Cohén J, PowderlyWG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier.

* Engloba la histoplasmosis pulmonar aguda, el síndrome reumatológico y la pericarditis.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la histoplasmosis se puede efectuar mediante microscopía directa, hemocultivos, mielocultivos u otro material clínico, y pruebas serológicas, como la detección de antígeno en sangre y orina (véase tabla 74-2; tabla 74-4). La fase levaduriforme del microorganismo se detecta en el esputo, líquido de lavado bronco alveolar, frotis de sangre periférica, muestras de médula ósea y tejidos teñidos con Giemsa, GMS, o PAS (véase figura 74-10). En los cortes tisulares, las células de *H. capsulatum* var. *capsulatum* son células levaduriformes, uninucleadas, hialinas, esféricas a ovaladas, de diámetro comprendido entre 2 y 4 mn, y portan gemaciones/yemas solitarias unidas a ellas por una estrecha base. Las células suelen ser intracelulares y aparecen formando grupos. Las células de *H. capsulatum* var. *duboísü* también son células levaduriformes intracelulares uninucleadas, aunque son notablemente mayores (8 a 15 *\¡m)* y presentan unas gruesas paredes «de doble contorno». Por lo general, se hallan en el interior de macrófagos y células gigantes (véase figura 74-11).

Los cultivos de muestras respiratorias, sangre, médula ósea y tejido resultan de utilidad en los pacientes con enfermedad diseminada como consecuencia de su elevada carga micótica. Su valor se ve reducido en la enfermedad de resolución espontánea o localizada (véase tabla 74-4). El desarrollo *in vitro* de la forma micelial es lento y, una vez aislada, se debe confirmar la identificación mediante la conversión a la fase de levadura o la aplicación de pruebas de exoantígenos o hibridación de ácidos nucleicos. Como sucede en el caso de otros patógenos dimórficos, los cultivos de *Histoplasma* se deben manipular en el interior de una cabina de bioseguridad.

El diagnóstico serológico de la histoplasmosis exige la realización de pruebas de detección de antígenos y anticuerpos (véase tabla 74-2). Entre las pruebas de detección de anticuerpos se encuentra la prueba de fijación del complemento y la prueba de inmunodifusión. Por lo general, estas pruebas se realizan de forma conjunta con el fin de maximizar la sensibilidad y la especificidad, aunque ninguna de ellas resulta útil en el marco agudo y ambas suelen arrojar resultados negativos en los pacientes inmunodeprimidos aquejados de una infección diseminada.

La detección del antígeno de histoplasma en suero y orina por medio del enzimoinmunoanálisis se ha convertido en una prueba de gran utilidad, en especial en el diagnóstico de la enfermedad diseminada (véanse tablas 74-2 y 74-4). La sensibilidad de la detección antigénica es mayor en las muestras de orina que en las de sangre y abarca de un 21% en la enfermedad pulmonar crónica a un 92% en la forma diseminada. Las determinaciones seriadas del antígeno se pueden usar para valorar la respuesta al tratamiento y confirmar la recidiva de la enfermedad.

TRATAMIENTO

La primera decisión ha de centrarse en la necesidad de un tratamiento antifúngico específico, ya que la mayoría de los pacientes con histoplasmosis se recupera en ausencia de tratamiento alguno. Algunos sujetos inmunodeprimidos afectados por una forma más grave de la infección pueden presentar una sintomatología prolongada y beneficiarse de la administración de itraconazol. En los casos de histoplasmosis pulmonar aguda grave con hipoxemia y síndrome disneico agudo se debe administrar anfotericina B seguida de itraconazol por vía oral a lo largo de 12 semanas.

La histoplasmosis pulmonar crónica también requiere un tratamiento, ya que suele progresar en ausencia de este. Se recomienda utilizar anfotericina B seguida de itraconazol durante un período de 12 a 24 meses.

En general, la histoplasmosis diseminada responde adecuadamente al tratamiento con anfotericina B. Una vez estabilizado, el paciente puede recibir itraconazol oral a lo largo de un período comprendido entre 6 y 18 meses. Los individuos aquejados de SIDA pueden precisar de un tratamiento de por vida con itraconazol.

La histoplasmosis del sistema nervioso central es mortal en el paciente no tratado. El fármaco de elección es anfotericina B seguida de fluconazol durante un período de 9 a 12 meses.

Los pacientes con histoplasmosis mediastínica obstructiva grave han de recibir un tratamiento basado en anfotericina B. Itraconazol se emplea en el tratamiento ambulatorio.

Paracoccidioidomicosis

La paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica causada por el patógeno dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis.* La infección se conoce también como blastomicosis sudamericana y representa la principal micosis producida por un hongo patógeno dimórfico en los países latinoamericanos. La paracoccidioidomicosis primaria suele afectar a sujetos jóvenes y constituye un proceso pulmonar de resolución espontánea. En esta fase, rara vez muestra una evolución aguda o subaguda progresiva.

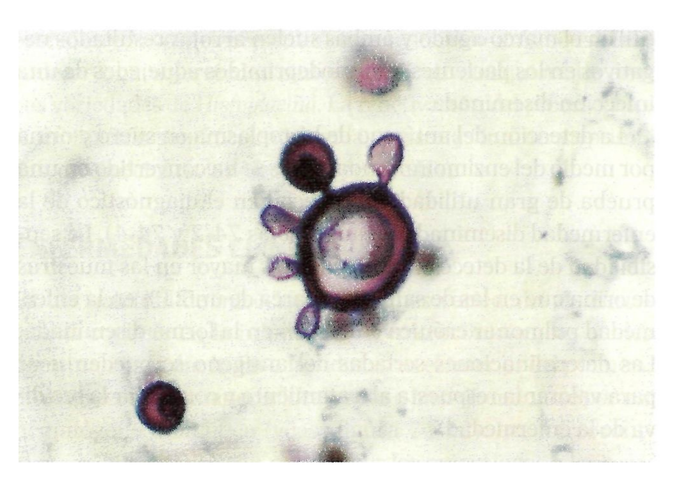


FIGURA 74-13. Forma levaduriforme teñida con GMS de *Paracoccidioides brasüiensis.* Se aprecia la morfología de «navegante» con numerosas yemas. (Tomado de Connor DH et al: *Pathotogy of infectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

La reactivación de una lesión latente primaria puede tener lugar algunos años después y originar una entidad pulmonar progresiva crónica con o sin afectación de otros órganos.

MORFOLOGÍA

La fase filamentosa de *E brasüiensis* crece lentamente *in vitro* a 25 °C. Tras un período de incubación de 3 a 4 semanas, se observa la presencia de colonias blancas que finalmente adoptan un aspecto aterciopelado. También se pueden observar colonias arrugadas glabras de color marrón. La forma micelial no es descriptiva ni diagnóstica, ya que se compone de hifas tabicadas hialinas con clamidoconidias intercaladas. La identificación específica se basa en la conversión a la fase levaduriforme o los resultados de las pruebas de exoantígenos.

La forma típica en fase de levadura se observa en tejidos y cultivos incubados a 37 °C. Las células levaduriformes ovaladas o redondas de tamaño variable (diámetro de 3 a más de 30 ¡xm) con paredes refringentes dobles y yemas solitarias o múltiples (blastoconidias) son características de este hongo (figura 74-13). Las blastoconidias se conectan a la célula progenitura a través de un delgado istmo y una única célula puede originar seis o más tamaños, las denominadas morfologías de «navegante» o «timón de barco». La variabilidad del tamaño y el número de blastoconidias, y su conexión con la célula progenitura son características distintivas del patógeno (véase figura 74-13). La tinción de GMS es la más adecuada para revelar dichas características, aunque también pueden visualizarse en tejidos teñidos con H-E o preparaciones de material clínico tratado con KOH.

EPIDEMIOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad endémica en Latinoamérica, aunque es más prevalente en Sudamérica que en Centroamérica (véase figura 74-2). La incidencia más

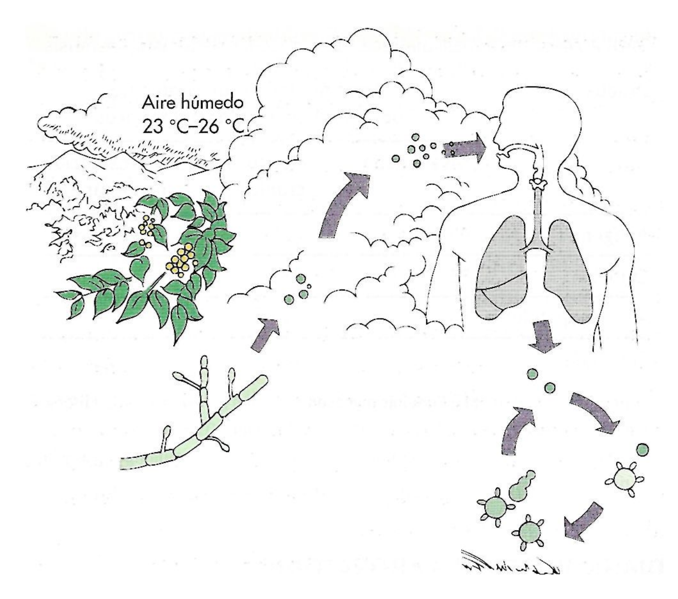


FIGURA 74-14. Ciclo vital de las formas micelial (sapróbica) y levaduriforme (parasitaria) de *Paracoccidioides brasüiensis.*

alta corresponde a Brasil, seguida de Colombia, Venezuela, Ecuador y Argentina. La ecología de las zonas endémicas incluye una humedad elevada, una vegetación exuberante, temperaturas moderadas y suelo ácido. Estas condiciones imperan en los ríos de la selva amazónica y en pequeños bosques autóctonos de Uruguay. Se ha recuperado *P. brasüiensis* a partir de muestras edáficas obtenidas en estas áreas; sin embargo, no se conoce adecuadamente el nicho ecológico del patógeno. Se considera que la vía de entrada en el organismo anfitrión consiste en la inhalación o la inoculación traumática del hongo (figura 74-14), aunque tampoco se ha caracterizado de manera detallada. La infección natural se ha comprobado exclusivamente en los armadillos.

A pesar de que los niños pueden contraer la infección (incidencia máxima, 10 a 19 años), la enfermedad sintomática es poco frecuente en niños y adolescentes. En el adulto, la enfermedad se observa más a menudo en hombres de edades comprendidas entre 30 y 50 años. La mayoría de los pacientes aquejados de enfermedad con manifestaciones clínicas reside en zonas rurales y tiene un contacto directo con el suelo. No se ha descrito ninguna epidemia ni la transmisión horizontal en el ser humano. La forma aguda progresiva de esta entidad se ha relacionado con una reducción de la inmunidad celular.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La paracoccidioidomicosis puede ser subclfnica o progresiva con formas pulmonares agudas o crónicas o bien formas diseminadas agudas, subagudas o crónicas de la enfermedad. La mayor parte de las infecciones primarias remite espontáneamente; no obstante, el microorganismo puede persistir en estado de latencia durante períodos prolongados y reactivarse posteriormente para provocar una enfermedad clínica conco-

mitante con alteración de las defensas inmunitarias. En sujetos jóvenes y en inmunodeprimidos con una notable linfadenopatía, organomegalia, afectación medular y manifestaciones osteoarticulares semejantes a la osteomielitis se observa una forma diseminada subaguda. La fungemia recurrente comporta la diseminación del patógeno y da lugar a abundantes lesiones cutáneas. Esta forma de la enfermedad no se asocia a lesiones pulmonares y mucosas.

Habitualmente, los adultos acuden a consulta con una forma pulmonar crónica caracterizada por la presencia de problemas respiratorios, los cuales constituyen con frecuencia la única manifestación de la infección. La enfermedad evoluciona lentamente a lo largo de meses o años con una tos persistente, esputo purulento, dolor torácico, adelgazamiento, disnea y fiebre. Las lesiones pulmonares son nodulares, infiltrantes, fibróticas y cavitarias.

A pesar de que un 25% de los afectados presenta solamente manifestaciones pulmonares de la enfermedad, la infección puede diseminarse a localizaciones extrapulmonares en ausencia de diagnóstico y tratamiento. Las localizaciones extrapulmonares más señaladas son la piel y la mucosa, los ganglios linfáticos, las glándulas adrenales, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central y los huesos. Las lesiones mucosas presentan dolor con la palpación y se ulceran, y suelen localizarse en la boca, los labios, las encías y el paladar. Más del 90% de los afectados son hombres.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico se fundamenta en la demostración de la presencia de formas levaduriformes características en el examen microscópico del esputo, líquido de lavado alveolar, muestras de raspado o biopsia de las úlceras, drenado de pus de los ganglios linfáticos, líquido cefalorraquídeo o tejido (véase tabla 74-2). La visualización del microorganismo se lleva a cabo por medio de diversos métodos de tinción, como la fluorescencia calcoflúor, H-E, GMS, PAS o Papanicolau (véase figura 74-13). La presencia de varias yemas diferencia a *P. brasíliensis* de *Cryptococcus neoformans* y B. *dermatitidis.*

El aislamiento *in vitro* del hongo debe confirmarse mediante la demostración de su dimorfismo térmico o las pruebas de exoantígenos (detección de exoantígenos 1, 2 y 3). Es preciso manipular los cultivos en una cabina de bioseguridad.

Las pruebas serológicas de inmunodifusión o fijación del complemento pueden resultar de utilidad para elaborar el diagnóstico y evaluar la respuesta al tratamiento (véase tabla 74-2).

TRATAMIENTO

Itraconazol es el fármaco de elección frente a casi todas las formas de la enfermedad; por lo general, se administra durante un período de, al menos, seis meses. Las infecciones de mayor gravedad o resistencia pueden necesitar un tratamiento con anfotericina B seguido de itraconazol o sulfonamidas. Son frecuentes las recidivas asociadas al tratamiento con sulfonamidas, cuya dosis y duración deben ajustarse en función de parámetros clínicos y micológicos. Fluconazol posee actividad frente al microorganismo, aunque las frecuentes recidivas han limitado su administración como tratamiento de la enfermedad.

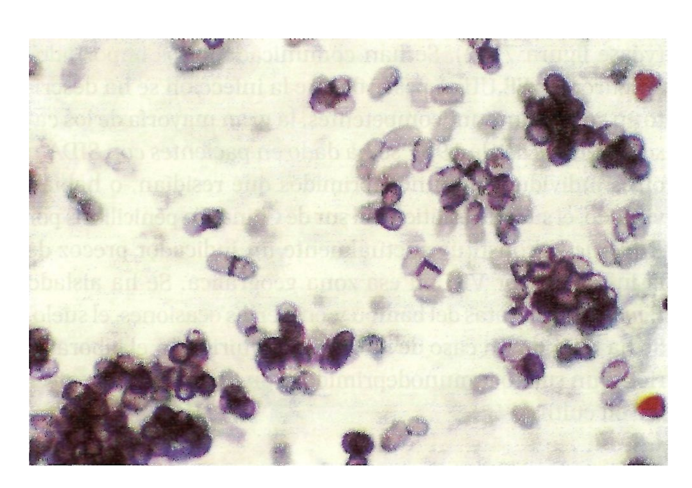


FIGURA 74-15. Formas en fase de levadura teñidas con GMS de *Penicillium marneffei.* Aparecen formas con un ancho tabique solitario (centro). (Tomado de Connor DH et al: *Pathology of mfectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

Peniciliosis por *P. marneffei*

La peniciliosis por *P marneffei* es una micosis diseminada producida por el hongo dimórfico *Penícillium marneffei.* Esta infección afecta al sistema fagocítico mononuclear y se registra principalmente en personas infectadas por el VIH en Tailandia y el sur de China (véase figura 74-2).

MORFOLOGÍA

P. marneffei es la única especie patógena dimórfica del género *Penícillium.* En su fase micelial en cultivos a 25 °C desarrolla estructuras esporuladoras características de este género (véase figura 74-1). El proceso de identificación se ve facilitado por la formación de un pigmento rojo soluble que difunde hacia el agar (véase tabla 74-3).

En los cultivos y los tejidos a 3 7 °*C, P. marneffei* crece como un microorganismo levaduriforme que se divide por fisión y presenta un tabique transversal (figura 74-15). La forma en fase de levadura subsiste en el interior de células de anfitrión *in vivo,* por lo que remeda la infección por *H. capsulatum,* aunque es más pleomorfa y alargada, y carece de yemas (véanse tabla 74-2 y figuras 74-10 y 74-15).

EPIDEMIOLOGÍA

E marneffei se ha erigido en un destacado patógeno micótico en las personas infectadas por el VIH en el sureste asiático

(véase figura 74-2). Se han comunicado casos importados en Europa y EE.UU. A pesar de que la infección se ha descrito en sujetos inmunocompetentes, la gran mayoría de los casos referidos desde 1987 se ha dado en pacientes con SIDA u otros individuos inmunodeprimidos que residían, o habían visitado, el sudeste asiático o el sur de China. La peniciliosis por *P marneffei* constituye actualmente un indicador precoz de la infección por VIH en esa zona geográfica. Se ha aislado *P. marneffei* en ratas del bambú y, en ciertas ocasiones, el suelo. Se ha referido un caso de infección adquirida en el laboratorio en un sujeto inmunodeprimido expuesto a la forma micelial en cultivo.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La peniciliosis por *P. marneffei* se debe a la inhalación de conidias de *P. marneffei* presentes en el medio ambiente por parte de un sujeto susceptible y el desarrollo de la infección diseminada. La infección puede remedar la tuberculosis, la leishmaniasis, y otras infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA, como la histoplasmosis y la criptococosis. Los pacientes presentan fiebre, tos, infiltrados pulmonares, linfadenopatía, organomegalia, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Las lesiones cutáneas reflejan la diseminación hematógena y son semejantes a las del molusco contagioso en la cara y el tronco.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

P marneffei se recupera con facilidad de muestras clínicas, como las de sangre, médula ósea, lavado broncoalveolar y tejidos. El aislamiento en cultivos incubados entre 2 5 °C y 30 °C de una forma filamentosa con la morfología típica de *Penicülium* y un pigmento rojo difundible es muy característico del patógeno. La conversión a la fase de levadura a 3 7 °C confirma el diagnóstico de sospecha. La detección microscópica de las levaduras elípticas de fisión en el interior de fagocitos en frotis de médula ósea, lesiones cutáneas ulceradas o preparaciones de ganglios linfáticos o capa leucocitaria tiene capacidad diagnóstica (véase figura 74-15). Se están desarrollando pruebas serológicas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es anfotericina B, acompañada o no de flucitosina. La administración de anfotericina B durante dos semanas se debe seguir de itraconazol a lo largo de otras 10 semanas. Los pacientes afectados por el SIDA pueden precisar de un tratamiento de por vida con itraconazol con el propósito de evitar la recidiva de la infección. El tratamiento con fluconazol se ha asociado a una elevada tasa de fracaso, por lo que no se recomienda.

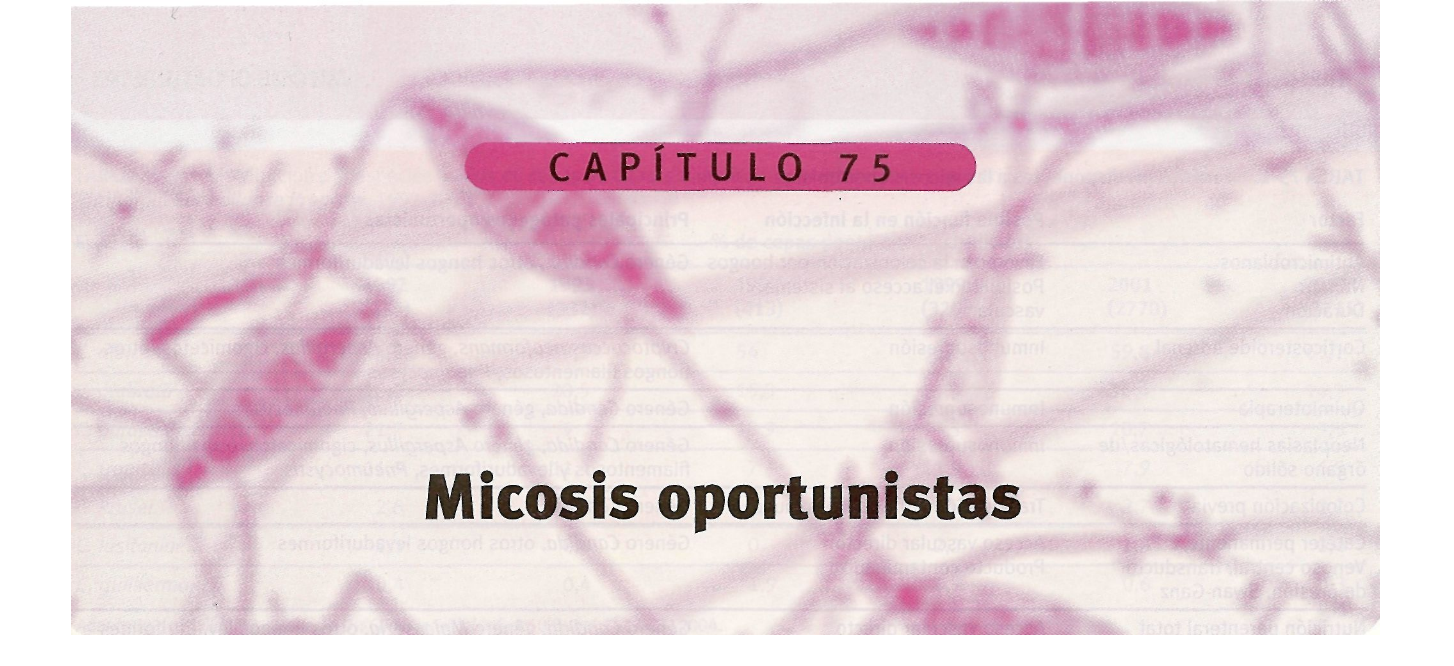
CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Jane y Joan son dos mujeres treintañeras que disfrutan de las actividades al aire libre. A lo largo de los últimos cinco años han hecho espeleología en el sur del estado de Misurí, han viajado con mochila en el norte de Wisconsin, y han acampado en Arizona. Últimamente, han estado renovando una antigua granja en la lowa rural, por lo que se han visto obligadas a derribar un viejo gallinero que se hallaba adosado a la parte trasera del edificio. Una semana después de esta tarea, ambas mujeres desarrollaron una afección seudogrípal y Jane presentó tos y falta de aliento. Acudieron a su médico de cabecera para someterse a una exploración. En la consulta, Joan parecía estar bien, pero Jane mostraba una acusada disnea y parecía encontrarse enferma. El médico pensó que sería conveniente someter a Jane a una radiografía de tórax, a la que Joan también se sometió «por si acaso». Los resultados de la placa de Jane revelaron una neumonía bilateral difusa. Aunque la radiografía de Joan no mostraba esta entidad, se observó la presencia de un nodulo solitario en el lóbulo superior derecho.

1. ¿A qué patógenos (nicóticos dimórficos se habían expuesto Jane y Joan?
2. ¿Qué es un hongo dimórfico?
3. Aparte del dimorfismo, ¿qué otra característica comparten todas las micosis endémicas?
4. Describa los ciclos vitales de los seis patógenos (nicóticos dimórficos endémicos.
5. ¿Cuál cree que es la causa de la neumonía de Jane? ¿Cómo elaboraría el diagnóstico? ¿Cómo trataría la enfermedad?
6. ¿Qué patógeno podría ser responsable del nodulo de Joan? ¿Cómo realizaría el diagnóstico? ¿Qué tratamiento administraría a su paciente?

Bibliografía

Connor DH et al: *Pathology of ínfectíous diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton &Lange.
Mitchell TG: Systemíc fungi. In Cohén I, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier.
Perea S, Patterson TF: Endemic mycoses. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.
Wheat LJ: Endemic mycoses. In Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier.



CAPÍTULO 75

Micosis oportunistas

La frecuencia de micosis invasivas debidas a hongos patógenos oportunistas ha aumentado considerablemente a lo largo de las dos últimas décadas (véase tabla 7-2). Este incremento se asocia a una morbimortalidad excesiva (véase tabla 7-1) y presenta una relación directa con la ampliación de las poblaciones de riesgo de contraer micosis graves, en las que se incluyen los sujetos sometidos a trasplantes de progenitores de médula ósea (TMO) y de sangre periférica (TASP), trasplantes de órganos sólidos y cirugía mayor (especialmente cirugía del tubo digestivo [TD]), y los pacientes con SIDA o enfermedades neoplásicas, los sometidos a un tratamiento inmunosupresor, los ancianos y los niños prematuros (tabla 75-1). Los agentes etiológicos mejor conocidos de las micosis oportunistas son *Candida albicans, Cryptococcus neoformans* y *Aspergillusfumigatus* **(cuadro 75-1).** La incidencia anual estimada de micosis invasivas por estos tres patógenos comprende entre 72 y 228 infecciones por millón de personas en el caso de *Candida,* 30 a 66 por millón en el de *C. neoformans,* y 12 a 34 por millón en el de *Aspergillus* (véase tabla 7-2). Junto a estos hongos, el listado cada vez más amplio de «otros» hongos patógenos reviste una importancia en aumento (véase cuadro 75-1). Dentro de la categoría de nuevos hongos patógenos se encuentran especies de *Candida* y *Aspergillus* distintas de *C. albicans* y *A. fumigatus,* hongos levaduriformes oportunistas pertenecientes a géneros como *Trichosporon, Malassezia, Rhodotoruh* y *Geotñchum capsulatum (Blastoschizomyces capitatus),* los cigomicetos, hongos filamentosos hialinos de géneros como *Fusarium, Acremonium, Scedosporium, Scopulariopsis, Faecilomyces* y *Trichoderma,* y diversos hongos dermatiáceos (véase cuadro 75-1). Las infecciones debidas a estos microorganismos abarcan desde la fungemia relacionada con catéteres y peritonitis a infecciones más localizadas con afectación pulmonar, cutánea, y de los senos paranasales o diseminación hematógena extensa. Anteriormente se creía que muchos de estos hongos no eran patógenos, pero en la actualidad se reconoce su capacidad de producir micosis invasivas en pacientes inmunodeprimidos. Las estimaciones de la incidencia anual de las micosis menos frecuentes son prácticamente inexistentes; no obstante, los datos procedentes de un estudio poblacional realizado por los *Centersfor Disease Control* (CDC) indican una incidencia de cigomicosis de 1,7 infección por millón/año, 1,2 infecciones por millón/año en el caso de la hialohifomicosis *(Fusarium, Acremonium),* y 1 infección por millón/año para la feohifomicosis (hongos miceliales dermatiáceos) (véase tabla 7-1).

A la vista de la complejidad de los pacientes con riesgo de contraer una infección y la diversidad de posibles patógenos micóticos, las micosis oportunistas suponen un destacado desafío diagnóstico y terapéutico. El diagnóstico depende de una elevada sospecha clínica (piense en «HONGOS») y la obtención de material adecuado para su cultivo y análisis anatomopatológico. El aislamiento y la identificación de microorganismos infecciosos son fundamentales para lograr controlar de modo adecuado las infecciones causadas por hongos oportunistas menos frecuentes. Algunos de estos microorganismos poseen una resistencia inherente al tratamiento convencional con azoles o polienos (véase capítulo 70) y pueden obligar a utilizar fármacos antifúngicos alternativos junto a medidas quirúrgicas y a invertir el proceso subyacente de las defensas del anfitrión.

Candidiasls

Se ha determinado que las especies del género *Candida* conforman el grupo más importante de hongos patógenos oportunistas. Las especies incluidas en este género constituyen la cuarta causa más frecuente de infecciones nosocomiales septicémicas (adquiridas en el hospital) (IS) y superan a cualquier patógeno gramnegativo individual (tabla 75-2). Entre 1980 y la actualidad, la frecuencia de IS por *Candida* se ha incrementado a un ritmo constante en hospitales de cualquier tamaño y en todos los grupos de edades (véase tabla 7-2).

TABLA 75-1. Factores predisponentes a las micosis oportunistas

Factor	Posible función en la infección	Principales patógenos oportunistas
Antimicrobianos Número Duración	Favorecen la colonización por hongos Posibilitan el acceso al sistema vascular	Género *Candida,* otros hongos levaduriformes
Corticosteroide adrenal	Inmunosupresión	*Cryptococcus neoformans,* género *Aspergillus,* cigomicetos, otros hongos filamentosos, *Pneumocystis*
Quimioterapia	Inmunosupresión	Género *Candida,* género *Aspergillus, Pneumocystis*
Neoplasias hematológicas/de órgano sólido	Inmunosupresión	Género *Candida,* género *Aspergillus,* cigomicetos, otros hongos filamentosos y levaduriformes, *Pneumocystis*
Colonización previa	Traslocación a través de la mucosa	Género *Candida*
Catéter permanente Venoso central, transductor de presión, Swan-Ganz	Acceso vascular directo Producto contaminado	Género *Candida,* otros hongos levaduriformes
Nutrición parenteral total	Acceso vascular directo Contaminación de solución ¡nfundida	Género *Candida,* género *Malassezia,* otros hongos levaduriformes
Neutropenia (RL < 500/mm^3)	Inmunosupresión	Género *Aspergillus,* género *Candida,* otros hongos filamentosos y levaduriformes
Cirugía o quemaduras extensas	Vía de infección Acceso vascular directo	Género *Candida,* género *Fusarium* , cigomicetos
Ventilación asistida	Vía de infección	Género *Candida,* género *Aspergillus*
Hospitalización o estancia en una unidad de cuidados intensivos	Exposición a patógenos Exposición a otros factores de riesgo	Género *Candida,* otros hongos levaduriformes, género *Aspergillus*
Hemodiálisis o diálisis peritoneal	Vía de infección Inmunosupresión	Género *Candida,* género *Rhodotorula,* otros hongos levaduriformes
Desnutrición	Inmunosupresión	*Pneumocystis,* género *Candida, Cryptococcus neoformans*
Infección por VIH/SIDA	Inmunosupresión	*Cryptococcus neoformans, Pneumocystis,* género *Candida*
Edades extremas	Inmunosupresión Numerosas comorbilidades	Género *Candida*

Se han descrito más de 100 especies del género *Candida*, aunque tan sólo un pequeño número de ellas se ha implicado en infecciones clínicas (véase cuadro 75-1). C. *albicans* es la especie aislada con una mayor frecuencia a partir de muestras clínicas y generalmente representa entre un 90% y un 100% de las cepas aisladas de muestras de mucosa, y entre un 50% y 70% de las cepas procedentes de pacientes con IS (tabla 75-3). Alrededor de un 95% de estas últimas corresponde a cuatro especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosís* y *C. tropicalis*. De ellas, *C. glabrata* es la única especie que se considera «emergente» como causa de IS, debido, en parte, a su resistencia intrínseca y adquirida a los azoles y otros antifúngicos empleados de forma frecuente. El 5% restante de IS por *Candida* engloba entre 12 y 14 especies diferentes, como *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* y *C. rugosa* (véase cuadro 75-1). Aunque estas especies se consideran causas «infrecuentes» de candidiasis, se ha observado que varias de ellas se aglutinan en grupos nosocomiales o bien presentan una resistencia innata o adquirida a uno o más fármacos antifúngicos conocidos.

TABLA 75-2. Infecciones nosocomiales septicémicas: patógenos asociados con una mayor frecuencia: programa de vigilancia SCOPE

Puesto	Patógeno	% de cepas*
1	Estafilococos coagulasa-negativos	32,3
2	*Staphylococcus aureus*	16,7
3	Género *Enterococcus*	11,7
4	Género *Candida*	8
5	*Escherichia coli*	6,4
6	Género *Klebsiella*	5,3
7	*Pseudomonas aeruginosa*	5
8	Género *Enterobacter*	4,9
9	Otras especies de *Streptococcus*	2,9
10	*Serratia marcescens*	1,4

Adaptado de Pfaller MA et al: *Diagn Microbiol Infect Dis* 31:327-332,1998.
*En4525 infecciones.

MORFOLOGÍA

Todas las especies del género *Candida* se desarrollan como células levaduriformes ovaladas (3 a 5 um) que forman yemas o blastoconidias. Con excepción de C. *glabrata*, las especies producen también seudohifas e hifas verdaderas (figura 75-1; véase también capítulo 7, figura 7-2A y capítulo 71, figura 71-1). Por otra parte, C. *albicans* genera tubos germinales (véase figura 7-2) y clamidoconidias terminales de pared gruesa (figura 75-2). C. *glabrata*, la segunda especie más frecuente de

TABLA 75-3. Distribución por especies y años de cepas de *Candida* implicadas en infecciones septicémicas: datos procedentes del *Global Antifungal Surveillance Program,* 1992-2003

Especie	% de cepas por año (N° estudiado)					
	1992 (235)	1995 (332)	1997 (413)	1999 (320)	2001 (2770)	2003 (1715)
C. atbicans	44,3	53,3	54	54,7	59,8	65,1
Cglabrata	16,6	20,5	15,3	15,3	16,4	14,2
C. parapsllosis	21,7	9	18,9	10,3	10,7	9,3
C. tropicalis	11,9	11,4	7	11,9	7,9	6,9
C. krusei	2,6	4,2	1,7	2,8	2,7	2,7
C. lusltaniae	2,1	0,6	0	2,2	1,3	0,4
C. guilliermondii	0,4	0,4	1,9	0,9	0,6	0,3

Adaptado de Pfaller MA, Diekema DJ: *Clin MicrobiolInfecí* 10[Suppl.l]:ll-23, 2004.

CUADRO 75-1. Hongos causantes de micosis oportunistas*

Especies del género *Candida:*
C. albicans
C. glahrata
C. parapsilosls
C. tropicalis
C. krusei
C. lusitaniae
C. guilliermondii
C. dubliniensis
C. rugosa

***Cryptococcus neoformans* y otros hongos levaduriformes oportunistas:**
Cryptococcus neoformans
Género *Malassezia*
Género *Trichosporon*
Género *Rhodotorula*
Geotrichum capitatum

Especies del género: *Aspergitlus*
A. fumigatus
A. flavus
A. niger
A. versicolor
A. terreas

Cigomicetos:
Género *Rhizopus*
Género *Mucor*
Género *Rhizomucor*
Género *Absidia*
Género *Cunninghamella*

Otros hongos filamentosos hialinos:
Género *Fusarium*
Género *Acremonium*
Género *Scedosporíum*
Género *Paecilomyces*
Género *Trichoderma*
Género *Scopularíopsis*

Hongos filamentosos dermatiáceos:
Género *Alternaría*
Género *Bipolarís*
Género *Cladophlalophora*
Género *Curvularía*
Género *Exophiala*
Género *Exserohilum*
Género *Wangiella*

Pneumocystís jiroveci

* El listado no es exhaustivo.

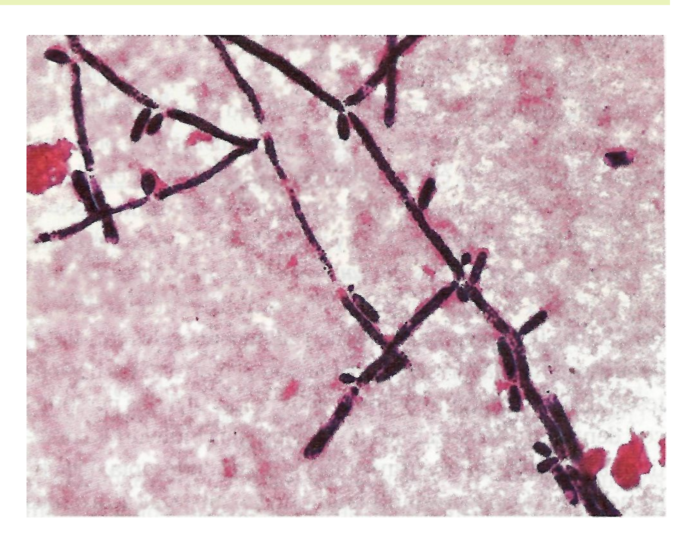


FIGURA 75-1. Blastoconidias y seudohifas de *Candida tropicalis* (tinción de Gram, aumento xlOOO).

Candida en numerosas situaciones, carece de la capacidad de originar seudohifas, tubos germinales o hitas verdaderas en la mayoría de las condiciones. En los cortes histológicos, las especies de *Candida* se tiñen débilmente con hematoxilina-eosina (H-E) e intensamente con las tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS), metenamina argéntica de Gomori (GMS) y Gridley.

En condiciones *in vitro,* casi todas las especies de este género dan lugar a colonias lisas en forma de domo de color blanco a crema. C. *albicans* y otras especies pueden sufrir modificaciones fenotípicas, en las que una cepa de *Candida* se transforma de manera reversible en alguna de varias morfologías diferentes que comprenden desde la típica colonia lisa blanca formada principalmente por células levaduriformes de gemación a colonias muy «peludas» o «vellosas» compuestas fundamentalmente por seudohifas o hifas. La frecuencia del fenómeno de cambio fenotípico es excesivamente alta para deberse a mutaciones génicas y demasiado baja para serlo a conversiones en masa en las que la totalidad de la población modificaría su fenotipo como respuesta a señales ambientales. Es probable que el cambio actúe como un sistema dominante en *C. albicans* y otras especies para lograr una rápida respuesta a alteraciones de su microambiente local por parte de cada célula individual. Se ha propuesto que este cambio fenotípico conferiría a C. *albicans* la capacidad de supervivencia en micronichos ambientales muy diversos en el interior del anfitrión humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies del género *Candida* colonizan el ser humano y otros animales de sangre caliente, por lo que se encuentran tanto en las personas como en los ambientes naturales. El lugar primario de colonización es el tubo digestivo desde la cavidad bucal hasta el recto. También se desarrollan como comen-



FIGURA 75-2. *Candida albicans,* morfología microscópica en agar de harina de maíz. En la imagen se aprecia la presencia de clamidosporas de gran tamaño, blastoconidias, hifas y seudohifas (aumento x400). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathotogy Images, 2004.)*

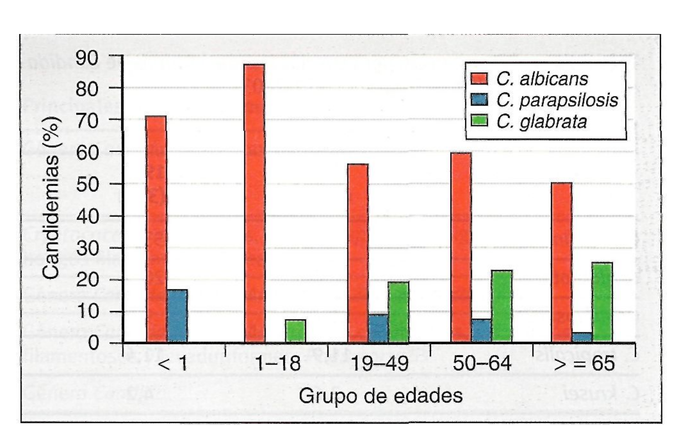


FIGURA 75-3. Porcentaje de candidemias producidas por algunas especies de *Candida* en cada grupo de edades. (Datos procedentes de *The Emerging Infections and the Epidemiology oflowa Organisms Survey,* 1998 a 2001. Reproducido de Pfaller MA, Diekema DJ: / *Clin Microbiol* 40:3551-3557,2002.)

sales en la vagina y la uretra, la piel, y bajo las uñas del pie y la mano. Se ha detectado la presencia de *C. albicans,* el principal agente etiológico de enfermedad en el ser humano, en el aire, el agua y el suelo, además del ser humano y los animales.

Se estima que entre un 2 5% y un 50% de las personas sanas porta microorganismos de *Candida* en la microflora normal de la cavidad bucal; *C. albicans* representaría entre un 70% y un 80% de las cepas. Las tasas de portadores orales son significativamente mayores en la población pediátrica, los pacientes ingresados, los sujetos infectados por el VIH, las personas con dentaduras postizas, los diabéticos y los individuos sometidos a quimioterapia antineoplásica o antibioterapia. Prácticamente todos los seres humanos pueden albergar una o más especies de *Candida* en su tubo digestivo, y los niveles del estado de portador sano pueden aumentar hasta niveles de enfermedad detectable u otras situaciones de alteración de los mecanismos de defensa del organismo anfitrión.

La principal fuente de infección causada por las especies de *Candida* -desde la enfermedad mucosa y cutánea superficial hasta la diseminación hematógena)- es el propio paciente. Es decir, la mayoría de los tipos de candidiasis representa una infección **endógena** en la que la microflora comensal aprovecha la «oportunidad» para producir una infección. Para ello, debe existir alguna deficiencia en las barreras del anfitrión frente a *Candida.* En el caso de IS por *Candida,* la transferencia del microorganismo desde la mucosa digestiva hasta el torrente circulatorio exige la proliferación excesiva de las levaduras en su nicho comensal junto a un fallo de la integridad de la mucosa digestiva.

La transmisión **exógena** de *Candida* también ocasiona una proporción de ciertos tipos de candidiasis. Como ejemplos de tal transmisión se encuentran el uso de soluciones de irrigación, líquidos de nutrición parenteral, transductores de presión vascular, válvulas cardíacas y córneas contaminadas. Se ha comprobado la transmisión de estas levaduras desde profesionales sanitarios a los pacientes y entre estos, en especial en el marco de los cuidados intensivos. Las manos de los profesionales sanitarios actúan como posibles reservónos en la transmisión nosocomial de este género.

Entre las distintas especies de *Candida* con capacidad de infectar al ser humano (véanse cuadro 75-1 y tabla 75-3), *C. albicans* predomina en casi todos los tipos de infección. Esta especie suele estar implicada en casi todas las infecciones en localizaciones genitales, cutáneas y bucales. El abanico de especies capaces de producir IS es más amplio y, aunque *C. albicans* suele ser la especie predominante (véase tabla 75-3), la frecuencia de aislamiento de cada especie de *Candida* varía considerablemente en función de la edad del paciente (figura 75-3) y la situación local, regional o global (tabla 75-4). Mientras que *C. albicans* y *C. parapsilosis* son especies imperantes en la etiología de IS en lactantes y niños, en las personas de mayor edad se observa una disminución de las infecciones por ambas especies en paralelo a un notable incremento de las debidas a *C. glabrata* (véase figura 75-3). De igual modo, aunque *C. albicans* es la especie dominante en IS en el Pacífico asiático, su frecuencia es menor en Latinoamérica, en la que *C. parapsilosis* y C. *tropicalis* son más frecuentes (véase tabla 75-4). El número y los tipos de especies del género que producen infecciones pueden verse influidas por numerosos factores, como la edad del paciente, el aumento de la inmunosupresión, la exposición a fármacos antifúngicos o las diferencias existentes en los procedimientos de control de las infecciones. Cada uno de estos factores, tanto de forma independiente como combinada, puede incidir en la prevalencia de las distintas especies de *Candida* en cada centro hospitalario. Por ejemplo, la utilización de azoles (p. ej., fluconazol) como profilaxis antimicótica puede elevar la probabilidad de infecciones causadas por C. *glabrata* y C. *krusei,* las cuales presentan una menor sensibilidad a esta clase de antifúngicos. Asimismo, las precauciones insuficientes de control de infecciones y la manipulación inadecuada de catéteres vasculares pueden originar infecciones por C. *parapsilosis,* la especie predominante en las manos de profesionales sanitarios que produce con frecuencia fungemia relacionada con catéteres.

TABLA 75-4. Distribución por especies y región geográfica de cepas de *Candida* causantes de infecciones septicémicas

Región	Número de hospitales	Número de cepas	% de cepas por especie					
			CA	CG	CP	CT	CK	Otras
Asia-Pacífico	17	441	73,5	10,2	8,4	3,9	3,2	0,8
Europa	40	775	57,6	12,9	14,1	7,5	3,4	4,5
Latinoamérica	18	560	46,6	7,5	17,1	21,3	3,6	3,3
Canadá	8	623	58,9	20,1	10,3	5,9	2,4	2,4
EE.UU.	167	3683	54,4	18,3	13,2	9,6	2,1	2,4
Total	250	6082	55,9	16,2	13,1	9,6	2,5	2,7

Adaptado de Pfaller MA, Diekema DJ: *Clin MicrobiolInfecí* 10[Suppl.l]:ll-23, 2004.
CA, *Candida alblcans;* CG, *Candida glabrata;* CK, *Candida krusel;* CP, *Candida parapsilosis;* CT, *Candida tropicalis.*

Las consecuencias de IS por *Candida* en el paciente hospitalizado son graves. Se ha publicado que los sujetos ingresados con candidemia presentan un riesgo dos veces mayor de morir en el hospital que aquellos con IS no candidiásicas. Se ha comprobado que la candidemia constituye un factor pronóstico independiente de muerte hospitalaria en los individuos con IS nosocomial. A pesar de que la grave naturaleza de las enfermedades subyacentes en muchos de estos pacientes puede generar confusión en las estimaciones de mortalidad, los estudios de cohortes emparejadas han confirmado que la mortalidad atribuible de forma directa a la infección por hongos es relativamente elevada (tabla 75-5). En particular, el exceso de mortalidad atribuible a la candidemia no ha disminuido con relación a las cifras observadas a mediados de la década de los ochenta, a pesar de la introducción de nuevos fármacos antifúngicos con actividad buena frente a la mayoría de las especies de este género.

La epidemiología de la candidemia nosocomial se conoce con mayor detalle que la de ninguna otra micosis. Los indicios acumulados permiten esbozar una perspectiva general de la candidemia nosocomial (figura 75-4). Claramente, ciertos sujetos ingresados presentan un riesgo mayor de candidemia durante el período de hospitalización como consecuencia de su afección de base: pacientes con neoplasias hematológicas o neutropenia, sometidos a cirugía digestiva, niños prematuros y ancianos mayores de 70 años de edad (véanse tabla 75-1 y figura 75-4). En comparación con los sujetos del grupo control carentes de estos factores o exposiciones específicas de riesgo, la probabilidad de adquirir una candidemia durante el período de hospitalización por los citados pacientes es alrededor de 2 veces mayor por cada clase de antibióticos que reciben, 7 veces mayor en los portadores de un catéter venoso central, 10 veces mayor cuando existe colonización de otras localizaciones anatómicas por *Candida,* y 18 veces mayor cuando el paciente se ha sometido a hemodiálisis aguda. El ingreso en la unidad de cuidados intensivos hace posible la transmisión de *Candida* entre pacientes y constituye otro factor independiente de riesgo.

Los datos epidemiológicos publicados indican que entre un 5% y un 10% de cada 1000 pacientes de riesgo alto expuestos a los factores enumerados en el párrafo anterior contrae IS causada por una especie de *Candida* (8% a 10% de IS nosocomiales;

TABLA 75-5. Exceso de mortalidad atribútele a infecciones nosocomiales por *Candida* y *Aspergillus*

Tipo de tasa de mortalidad	Porcentaje de mortalidad		
	*Candida**		*Aspergillus"*
	1988	2001	1991
Tasa bruta de mortalidad			
Casos	57	61	95
Sujetos del grupo control	19	12	10
Mortalidad atribuible	38	49	85

*Pac¡entes con candidemia. (Datos procedentes de Wey SB et al: *Aren Intern Med* 148:2642-2645,1988; y Gudlagson 0 et al: *Clin Infect Dis* 37:1172-177,2003.)
'Receptores de trasplante de progenitores de médula ósea con aspergilosis pulmonar invasiva. (Datos procedentes de Pannuti CS et *ai: J Clin Oncol* 9:1-5,1991.)

véase tabla 75-2). Aproximadamente un 49% de estos sujetos morirá como consecuencia de la infección, el 12% lo hará debido a la enfermedad subyacente, y el 39% superará la hospitalización (véase figura 75-4). Esta situación no se ha modificado y podría ser incluso peor que la descrita en la década de los ochenta. El desenlace de casi la mitad de los pacientes con candidemia podría mejorar mediante la utilización de abordajes más eficaces de prevención, diagnóstico y tratamiento. Evidentemente, el elemento más deseable de los tres anteriores es la prevención, la cual se lleva a cabo por medio de un control riguroso de las exposiciones con limitación de la administración de antibióticos de amplio espectro, manejo adecuado de catéteres y cumplimiento de las directrices de control de infecciones.

ENFERMEDADES CLIN ¡CAS

En el marco adecuado, las especies del género *Candida* pueden producir una infección clínica en prácticamente cualquier sistema orgánico (tabla 75-6). El espectro de infecciones abarca desde la enfermedad mucosa y cutánea superficial hasta la diseminación hematógena extensa con afectación de órganos diana como el hígado, el bazo, el riñon, el corazón y el cerebro. En este último caso, la mortalidad atribuible de forma directa al proceso infeccioso se acerca a un 50% (véanse tabla 75-5 y figura 75-4).

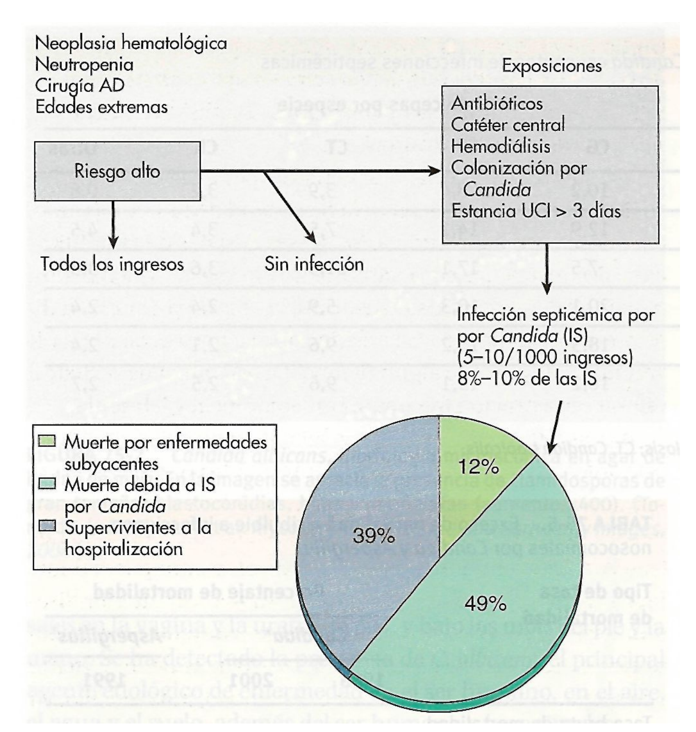


FIGURA 75-4. Perspectiva general de la candidemia nosocomial. AD, aparato digestivo; UCI, unidad de cuidados intensivos. (Adaptado de Pfaller MA, Wenzel RP: The epidemiology of fungal infections. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.)

Las infecciones mucosas debidas a *Candida* (conocidas como «muguet») pueden limitarse a la bucofaringe o bien extenderse hacia el esófago y el tubo digestivo. En la mujer, la mucosa vaginal también constituye un lugar frecuente de infección. Generalmente, estas infecciones se observan en sujetos con una inmunosupresión local o generalizada o bien en condiciones que favorecen la proliferación de estas levaduras (véase tabla 75-6). Estas infecciones suelen manifestarse con máculas blancas semejantes al requesón en la superficie de la mucosa afectada. Se han descrito también otras presentaciones, como el tipo seudomembranoso, en el que el raspado revela una superficie hemorrágica heterogénea; el tipo eritematoso, formado por áreas aplanadas de color rojizo que pueden presentar escozor en algunas ocasiones; la leucoplasia candidiásica, un engrasamiento epitelial no removible, blanco, causado por *Candida;* y la queilitis angular, fisuras irritadas en las comisuras de la boca.

Las especies del género *Candida* pueden originar infecciones cutáneas localizadas en zonas en las que la superficie cutánea está obstruida y húmeda (p. ej., ingle, axilas, espacios interdigitales de los pies, pliegues mamarios). Estas infecciones debutan con un exantema prurítico con lesiones vesiculopustulosas eritematosas.

El paciente portador de una microflora mixta que contenga especies de *Candida* puede desarrollar onicomicosis y paroniquia. Las especies implicadas con una frecuencia mayor en estas entidades son *C. albicans, C. pampsilosis* y *C. guilliermondii.*

Durante el proceso de diseminación hematógena pueden aparecer también lesiones cutáneas, las cuales tienen una

TABLA 75-6. Tipos de infección por *Candida* y factores predisponentes asociados

Tipo de proceso	Factores predisponentes
Infección bucofaríngea	Edades extremas Utilización de dentaduras postizas Diabetes mellitus Uso de antibióticos Radioterapia para cáncer de cabeza y cuello Esferoides Inhalados y slstémicos Quimioterapia citotóxica Infección por VIH Neoplasias hematológicas Trasplante de progenitores hematopoyéticos u órgano sólido
Esofagitis	Cortlcosteroldes sistémicos SIDA Cáncer Trasplante de células madre o de órgano sólido
Infección vulvovaginal	Anticonceptivos orales Embarazo Diabetes mellitus Cortlcosteroides slstémicos Infección por VIH Utilización de antibióticos
Infecciones cutáneas y ungueales	Humedad y oclusión locales Inmersión de manos en agua Enfermedad vascular periférica
Candldiasis mucocutánea crónica	Deficiencias de llnfocltos T
Infección del aparato genitourinario	Sonda urinaria permanente Obstrucción urinaria Intervenciones urinarias Diabetes mellitus
Neumonía	Aspiración
Endocarditis	Cirugía mayor Valvulopatía previa Prótesis valvular Consumo de estupefacientes por vía intravenosa Uso prolongado de catéter venoso central
Pericarditis	Cirugía torácica Inmunosupresión
Infección del sistema nervioso central (SNC)	Cirugía del SNC Derivación ventriculoperitoneal Cirugía ocular
Infección ocular	Traumatismo Cirugía
Infecciones óseas y articulares	Traumatismo Inyecciones intrarticulares Pie diabético
Infección abdominal	Perforación Cirugía abdominal Fugas anastomóticas Pancreatitis Diálisis peritoneal ambulatoria continua
Infección hematógena	Trasplante de órgano sólido Colonización Uso prolongado de antibióticos Cirugía abdominal Estancia en cuidados Intensivos Nutrición parenteral total Hemodiálisis Inmunosupresión Edades extremas Trasplante de células madre

Adaptado de Dignanl MC, Solomkln JS, Anaissle EJ: *Candida.* In Analssie Ej, McGlnnls MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchlll Livingstone.

gran importancia diagnóstica debido a la posibilidad de realizar una biopsia directa y, por tanto, obtener un diagnóstico etiológico de un proceso sistémico.

La candidiasis mucocutánea crónica es un trastorno infrecuente caracterizado por una deficiencia en la capacidad de respuesta de los linfocitos T frente a *Candida.* Los pacientes presentan lesiones mucocutáneas crónicas por *Candida,* entre las que se encuentran la afectación ungueal extensa y la vaginitis. Las lesiones pueden adoptar un tamaño relativamente grande y un aspecto granulomatoso deformante.

La afectación del aparato genitourinario por *Candida* comprende desde la colonización asíntomática de la vejiga hasta abscesos renales derivados de la diseminación hematógena. La colonización vesical por las especies del género *Candida* se produce casi exclusivamente en sujetos que requieren un sonda vesical permanente, padecen diabetes, presentan obstrucción urinaria o se han sometido a alguna intervención urinaria previamente. La colonización benigna de la vejiga es más frecuente en estos casos, aunque también se han descrito la uretritis y la cistitis. La diseminación hematógena al riñon puede originar un absceso renal, necrosis papilar o conglomerados de hifas en el uréter o la pelvis renal.

La peritonitis por *Candida* puede darse en sujetos sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria crónica o tras una intervención quirúrgica del aparato digestivo, una fuga anastomótica o una perforación intestinal. Estas infecciones pueden limitarse al abdomen o bien afectar a otros órganos adyacentes y provocar una candidiasis hematógena.

La candidiasis hematógena puede ser aguda o crónica y suele comportar la diseminación de la infección a tejidos profundos, como las visceras abdominales, el corazón, los ojos, los huesos y las articulaciones, y el cerebro. La candidiasis hepatoesplénica crónica se produce con posterioridad a un episodio de fungemia manifiesta o inadvertida y se manifiesta como un proceso indolente caracterizado por la fiebre, la elevación de la fosfatasa alcalina y la presencia de numerosas lesiones en hígado y bazo.

La candidiasis del sistema nervioso central (SNC) puede tener lugar como consecuencia de una enfermedad hematógena o bien asociarse a intervenciones neuroquirúrgicas y derivaciones ventriculoperitoneales. Este proceso puede remedar la meningitis bacteriana y su evolución puede ser indolente o crónica.

La mayor parte de los casos de afectación cardíaca por *Candida* se debe a la diseminación hematógena de la infección a una prótesis valvular o una válvula cardíaca dañada, el miocardio o el espacio pericárdico. Se ha descrito la implantación de válvulas cardíacas contaminadas por *C. parapsílosis.* La presentación clínica remeda la endocarditis bacteriana, con presencia de fiebre y un murmullo cardíaco de nueva aparición o cambiante. Las vegetaciones suelen ser de gran tamaño y frágiles, y los sucesos embólicos se producen con una frecuencia mayor que en la endocarditis de etiología bacteriana.

El ojo se ve afectado de manera frecuente en sujetos con candidiasis hematógena; el trastorno se manifiesta con coriorretinitis y endoftalmitis. Por ello, todos los pacientes con riesgo de presentar candidemia deben someterse a exploraciones oftalmológicas minuciosas y frecuentes. También se puede observar una queratitis traumática.

Las infecciones óseas y articulares por el género *Candida* suelen representar una secuela de la candidemia. A menudo, las infecciones aparecen varios meses después de la finalización de un tratamiento satisfactorio frente a aquella. Una candidemia inadvertida o «transitoria» puede provocar la diseminación de un foco esquelético que se hará evidente a nivel clínico después de algún tiempo. La osteomielitis vertebral es una presentación frecuente con dolor local y febrícula.

A pesar de que la candidiasis hematógena suele constituir una infección endógena procedente del tubo digestivo o el aparato genitourinario, también puede deberse a la contaminación de un catéter permanente. Los microorganismos transferidos a la punta o la luz de este elemento pueden formar una biopelícula en el interior de su luz con ulterior diseminación hacia el torrente circulatorio. Aunque estas infecciones no son menos graves que las derivadas de una fuente endógena, su tratamiento es, en cierto modo, más sencillo, ya que la extracción del catéter elimina el foco de la infección. Evidentemente, cuando el catéter infectado haya provocado la diseminación a órganos distantes, las consecuencias y los problemas que entrañará el tratamiento de la infección serán los mismos que los asociados a un foco endógeno.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de laboratorio de la candidiasis exige la obtención de material clínico adecuado para su estudio mediante microscopía directa y cultivo (véase capítulo 71). Las muestras de raspado de las lesiones mucosas o cutáneas se pueden examinar directamente después de ser tratadas con hidróxido de potasio (KOH) al 10% o el 20% que contenga blanco calcoflúor. Las formas levaduriformes de gemación y las seudohifas se detectan con facilidad por medio de la microscopía de fluorescencia (véase figura 71-1). Los cultivos en medios micológicos estándar se emplean con el fin de aislar el microorganismo para su posterior identificación a nivel de especie. Con una frecuencia cada vez mayor, estas muestras se inoculan directamente en un medio cromogénico selectivo, como CHROMagar, el cual posibilita la detección de la presencia de varias especies de *Candida* en la muestra y la rápida identificación de *C. albicans* (colonias verdes) y *C. tropicalis* (colonias azules) en función de sus características morfológicas (figura 75-5).

El diagnóstico de los restantes tipos de infección implica la realización de cultivos, excepto cuando sea posible obtener muestras tisulares para su examen anatomopatológico (véase capítulo 71). Siempre que sea posible, se deben biopsiar las lesiones cutáneas y teñir los cortes histológicos con GMS o cualquier otra tinción específica para hongos. La visualización de las levaduras de gemación y las seudohifas características es suficiente para elaborar el diagnóstico de la candidiasis (figura 75-6).

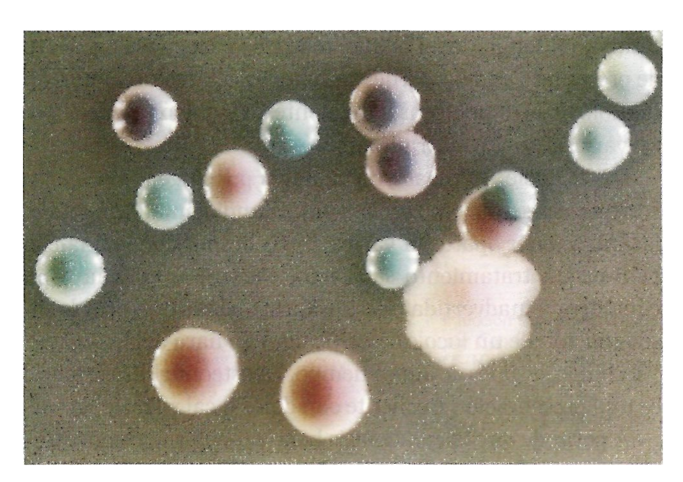


FIGURA 75-5. Diferenciación de especies de *Candida* en CHRO-Magar. Las colonias verdes corresponden a *C. aibicans;* las colonias verde-azuladas lo hacen a *C. tropicalis,* y la gran colonia rugosa de color rosa claro lo hace a C. *krusei.* Las colonias lisas de color rosa o malva pertenecen a otra especie de levadura (únicamente C. *aibicans,* C. *tropicalis* y *C. krusei* se reconocen de modo fiable en este medio de cultivo; las restantes especies forman colonias de color blancuzco a malva). (Tomado de Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.)

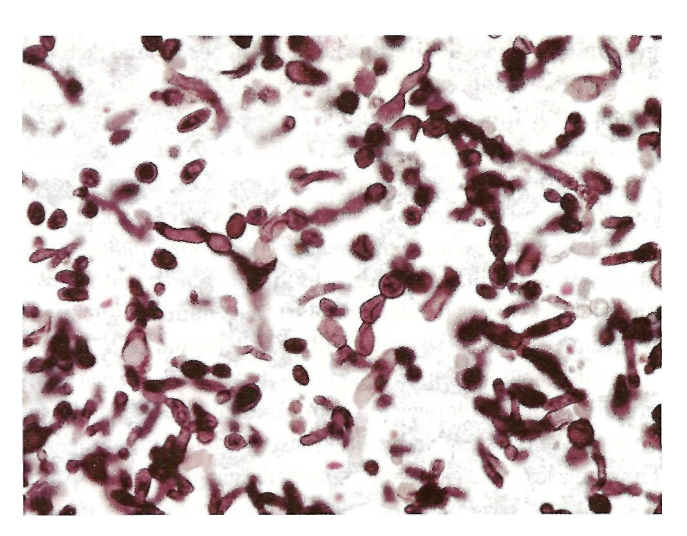


FIGURA75-6. Microorganismos de *Candida* teñidos con GMS; se pueden observar las levaduras de gemación y las seudohifas (aumento xlOOO).

Normalmente se deben efectuar hemocultivos, cultivos tisulares y cultivos de los líquidos corporales estériles. La identificación de cepas de *Candida* a nivel de especie tiene una gran importancia como consecuencia de las diferentes respuestas a los distintos tratamientos antifúngicos observadas en las especies de este género (véase capítulo 70). Como se ha descrito en el capítulo 71, se lleva a cabo a través de la prueba del tubo germinativo *(C. aibicans),* varios medios/pruebas cromogénicas (véase figura 75-5) y paneles de asimilación de azúcares.

Los marcadores inmunológicos, bioquímicos y moleculares utilizados en el diagnóstico de la candidiasis se enumeran en el capítulo 71. Por desgracia, estos métodos no son todavía adecuados para su utilización en el diagnóstico clínico de rutina.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Se dispone de un amplio abanico de opciones terapéuticas frente a la candidiasis (véase capítulo 70). Las infecciones mucosas y cutáneas se tratan por medio de diversas cremas tópicas, lociones, pomadas y supositorios que contienen distintos fármacos antifúngicos del grupo de los azoles (véase tabla 70-1). El tratamiento sistémico por vía oral se basa en la administración de fluconazol o itraconazol.

La colonización vesical o la cistitis se tratan mediante la instilación de anfotericina B directamente en la vejiga (lavado vesical) o la administración por vía oral de fluconazol. Ambas medidas están abocadas al fracaso en los pacientes en los que no es posible retirar la sonda vesical.

Las infecciones de partes más profundas precisan de un tratamiento sistémico cuya elección depende del tipo de infección, la especie responsable de la misma y el estado general del organismo anfitrión. En un gran número de casos, la administración de fluconazol por vía oral dispone de eficacia en el tratamiento de la candidiasis. Se puede emplear en el tratamiento de la peritonitis y el mantenimiento a largo plazo de la enfermedad invasiva tras una pauta inicial por vía intravenosa. Fluconazol es un fármaco eficaz cuando se administra por vía intravenosa en el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos. Los sujetos que sufren una candidemia durante la profilaxis con fluconazol y las personas con una infección comprobada por C. *krusei o C. glabrata* resistente a fluconazol necesitan un tratamiento con anfotericina B (formulación convencional o lipídica) o caspofungina. En las situaciones clínicas en las que C. *glabrata o C. krusei* podrían estar implicadas en la etiología de la infección (p. ej., tratamiento/profilaxis previa con fluconazol o una situación endémica), se recomienda un tratamiento inicial con caspofungina o una formulación de anfotericina B, el cual se sustituirá por fluconazol o voriconazol (menor toxicidad que anfotericina B, menor coste, y disponibilidad oral en comparación con caspofungina) en función de la identificación final de la especie implicada y los resultados de las pruebas de sensibilidad. En todos los casos se debe tratar de eliminar el foco de la infección. Por lo tanto, se deben retirar o sustituir los catéteres vasculares, drenar los abscesos y eliminar en la medida que sea posible cualquier material implantado portador de una posible contaminación. De igual modo, se debe tratar de reconstituir el sistema inmunitario.

Al igual que sucede en la mayoría de los procesos infecciosos, la prevención es preferible al tratamiento de una infección establecida por *Candida.* Es preciso evitar los antimicrobianos de amplio espectro, manipular cuidadosamente los catéteres, y cumplir de forma rigurosa las directrices de control de infecciones. Se ha comprobado que la disminución de la colonización asociada a la profilaxis con fluconazol es eficaz cuando se emplea en grupos *específicos* de alto riesgo, como los pacientes receptores de un TMO o un trasplante hepático. Esta profilaxis comporta un posible riesgo de selección o creación de cepas o especies con resistencia al fármaco administrado, como ha

mostrado la aparición de cepas de *C. glabrata* y *C. krusei* resistentes a fluconazol en ciertas instituciones, aunque sus ventajas globales en los grupos de alto riesgo superan este riesgo. No obstante, la aplicación de este abordaje en otros grupos de pacientes está plagada de problemas y no se debe realizar sin realizar previamente un estudio de estratificación de riesgos con el fin de identificar a los sujetos con una probabilidad más alta de beneficiarse de la profilaxis antifúngica.

Micosis oportunistas producidas por *Cryptococcus neoformans* y otros hongos levaduriformes **no pertenecientes a *Candida***

Del mismo modo que las especies del género *Candida* aprovechan los trastornos inmunosupresores, la utilización de dispositivos permanentes y la administración de antibióticos de amplio espectro, algunos hongos levaduriformes no pertenecientes a *Candida* han encontrado una «oportunidad» de colonizar e infectar a los pacientes inmunodeprimidos. Estos microorganismos pueden ocupar nichos en la naturaleza o bien subsistir en los alimentos y el agua; también pueden formar parte de la microflora del ser humano. La lista de levaduras oportunistas es amplia, aunque esta sección se centrará en un patógeno de gran importancia, *C. neoformans*, y cuatro géneros que suponen problemas especiales como patógenos oportunistas: género *Malassezia*, género *Tríchosporon*, género *Rhodotorula*, y *Geotrichum capitatum* (conocido anteriormente como *Blastoschizomyces capitatus;* teleomorfo, *Dipodascus capitatus)*.

CRIPTOCOCOSIS

La criptococosis es una micosis sistémica causada por el basidiomiceto levaduriforme encapsulado *C. neoformans*. El hongo presenta una distribución universal y se desarrolla como saprobo ubicuo del suelo, en especial de aquel enriquecido con excrementos de paloma. Se distinguen cinco serotipos (A, B, C, D y AD) y dos variedades: *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipos A, D y AD) y *C. neoformans* var. *gatti* (serotipos B y C).

Morfología

Microscópicamente, *C. neoformans* es un microorganismo levaduriforme encapsulado de forma esférica a ovalada y un diámetro comprendido entre 2 y 20 um. El hongo se replica por gemación a partir de una base relativamente estrecha. Por lo general se forman yemas solitarias, aunque en algunas ocasiones existen yemas múltiples y cadenas de células en gemación (figura 75-7). El material clínico suele carecer de tubos germinales, hifas y seudohifas.

La forma de las células es variable en los tejidos teñidos con tinta china: esférica, ovalada o elíptica; suelen rodearse de zonas esféricas o «halos» de contorno liso y fácil visualización que representan la cápsula polisacarídica extracelular (figura 75-8). La cápsula es un marcador inconfundible cuyo diámetro puede ser hasta cinco veces mayor que el de la célula micótica, se detecta con facilidad mediante una tinción de mucina como la técnica de mucicarmina de Mayer (figura 75-9). El microorganismo se tiñe débilmente con la tinción de H-E, pero se detecta fácilmente mediante las tinciones de PAS y GMS. La pared celular de *C. neoformans* contiene melanina, la cual se pone de manifiesto por medio de la tinción de Fontana-Masson.

Epidemiología

En general, la criptococosis se adquiere por inhalación de células de *C. neoformans* transportadas por el aire a partir de focos ambientales (figura 75-10). La ulterior diseminación desde los pulmones, habitualmente al sistema nervioso central, produce una enfermedad clínica en los sujetos susceptibles. La criptococosis cutánea primaria se debe a la inoculación transcutánea del patógeno, aunque es poco frecuente.

C. neoformans tiene capacidad patogénica en las personas inmunocompetentes, aunque actúa más a menudo como un patógeno oportunista. Constituye la causa más frecuente de

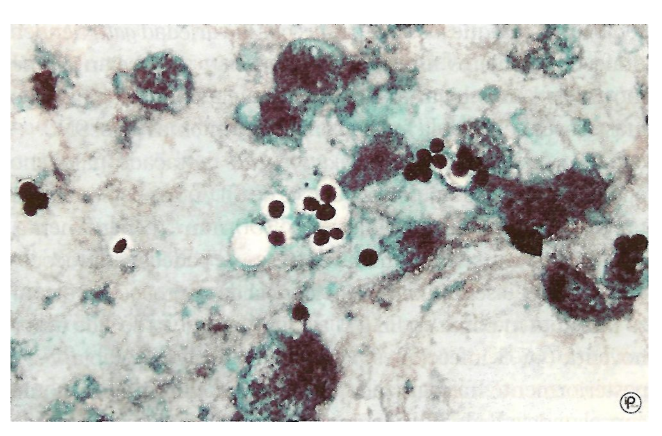


FIGURA 75-7. *Cryptococcus neoformans,* morfología microscópica (GMS, aumento xlOOO). (Tomado de Marler tM et al: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images,* **2004.)**

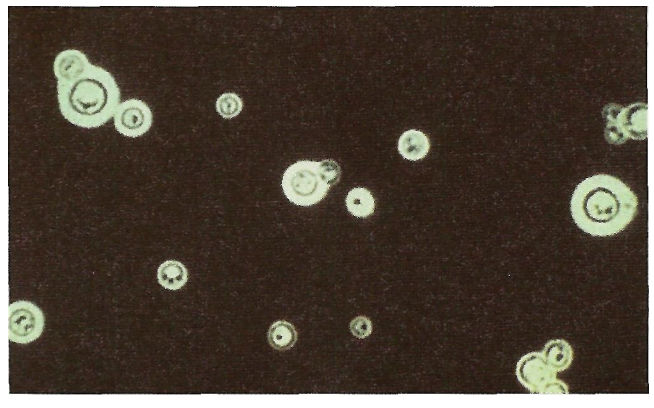


FIGURA 75-8. Preparación de *Cryptococcus neoformans* en tinta china que revela la llamativa cápsula que circunda a las levaduras de gemación (aumento xlOOO).

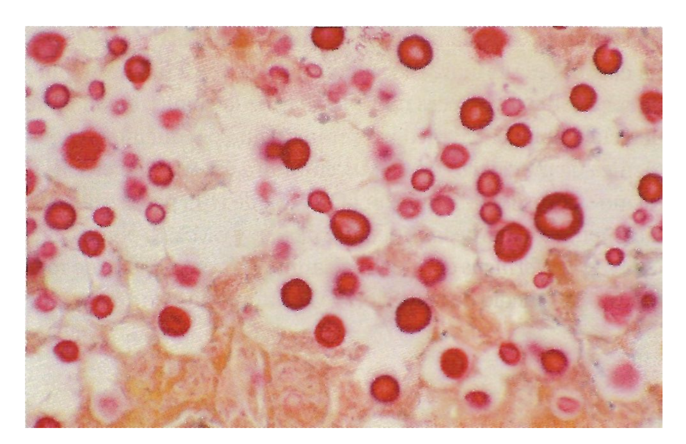


FIGURA 75-9. Tinción de *Cryptococcus neoformans* con mucicarmina (aumento xlOOO).

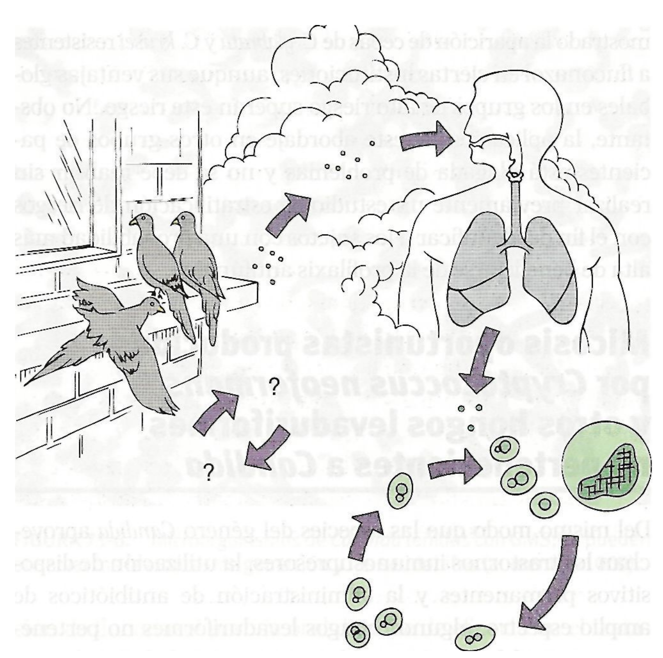


FIGURA 75-10. Ciclo vital sapróbico y parasitario de *Cryptococcus neoformans.*

meningitis micótica y tiende a afectar a pacientes con una inmunidad celular deficiente.

C. *neoformans* var. *neoformans* tiene una distribución universal relacionada con suelo contaminado por excrementos de ave, mientras que C. *neoformans* var. *gatti* se encuentra en climas tropicales y subtropicales en asociación con árboles del género *Eucalyptus.* Ambas variedades causan una enfermedad semejante, aunque las infecciones por la variedad *gatti* tienden a afectar a sujetos inmunocompetentes y se asocian a una mortalidad más baja, si bien sus secuelas neurológicas son más graves debido a la formación de granulomas en el SNC.

C. neoformans var. *neoformans* es un destacado patógeno oportunista en los sujetos aquejados de SIDA. Las personas con un recuento linfocitario inferior a $200/mm^3$ (generalmente, $<100/mm^3$) presentan un mayor riesgo de padecer criptococosis del SNC y diseminada. La incidencia de criptococosis alcanzó una cota máxima en EE.UU. a comienzos de la década de los noventa (65,5 infecciones por millón/año; véase tabla 7-2); posteriormente ha registrado una disminución gradual como consecuencia de la utilización generalizada de fluconazol y, lo que es más importante, de tratamientos satisfactorios con nuevos fármacos antirretrovirales frente a la infección por VIH.

Enfermedades clínicas

La criptococosis puede cursar con un proceso neumónico o, más a menudo, una infección del SNC derivada de la diseminación hematógena y linfática desde un foco pulmonar primario. Con una menor frecuencia se observa una infección con diseminación extensa con formas cutáneas, mucocutáneas, óseas y viscerales de la enfermedad.

La presentación de la criptococosis pulmonar es variable y comprende desde un proceso asintomático hasta una neumonía bilateral fulminante. Los infiltrados nodulares pueden ser uni o bilaterales, y se tornan más difusos en las infecciones de mayor gravedad. La cavitación es un hallazgo infrecuente.

C. *neoformans* es un patógeno caracterizado por un acusado neurotropismo, por lo que la forma más frecuente de la enfermedad es la afectación cerebromeníngea. La evolución del proceso es variable y puede ser crónica; sin embargo, la enfermedad siempre es mortal en ausencia de tratamiento. Existe afectación de las meninges y el tejido cerebral subyacente; la presentación clínica es de fiebre, cefalea, meningismus, alteraciones visuales, estado mental anómalo, y convulsiones. El cuadro clínico depende en gran medida del estado inmunitario del paciente y tiende a ser muy grave en los sujetos con SIDA o una acusada inmunosupresión, como los tratados con esteroides u otros fármacos inmunosupresores.

Las lesiones parenquimatosas, o criptococomas, son poco frecuentes en las infecciones producidas por C. *neoformans* var. *neoformans,* si bien constituyen la principal presentación de la criptococosis del SNC en personas inmunocompetentes infectadas por la variedad *gatti.*

Otras manifestaciones de la criptococosis diseminada son las lesiones cutáneas, las cuales aparecen en un 10% a un 15% de los pacientes y pueden remedar las típicas del molusco contagioso; las infecciones oculares, como coriorretinitis, vitritis e invasión del nervio ocular; lesiones óseas que afectan a las vértebras y las prominencias óseas; y afectación prostática, la cual puede constituir un reservorio asintomático de la infección.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la infección por C. *neoformans* se basa en la realización de hemocultivos, cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR) o cultivos de otro material clínico (véase capítulo 71). El estudio microscópico del LCR puede poner de manifiesto la presencia de las levaduras de gemación encapsuladas características de este microorganismo. Cuando están presentes en el LCR u otro material clínico, las células de C. *neoformans* se visualizan

mediante la tinción de Gram (véase figura 71-2), de tinta china (véase figura 75-8) y otras técnicas (véase figura 75-7). Los cultivos de muestras clínicas en medios micológicos convencionales generan colonias mucoides formadas por levaduras de gemación encapsuladas redondeadas ureasa-positivas tras un período de incubación de 3 a 5 días. La identificación a nivel de especie se lleva a cabo por medio de pruebas de asimilación de hidratos de carbono en agar *níger seed* (las colonias de *C. neoformans* adquieren una coloración amarronada a negruzca) o pruebas directas de actividad fenoloxidasa (resultados positivos).

Sin embargo, con una frecuencia mayor el diagnóstico de meningitis criptocócica se fundamenta en la detección directa del antígeno polisacarídico capsular en suero o LCR (tabla 75-7). La detección del antígeno criptocócico se lleva a cabo por medio de una de varias pruebas comerciales de aglutinación de látex o enzimoinmunoanálisis. Se ha demostrado que estas pruebas son rápidas, sensibles y específicas para el diagnóstico de la enfermedad criptocócica (véase tabla 75-7).

Tratamiento

La meningitis criptocócica y otras formas diseminadas de la criptococosis son siempre mortales en ausencia de tratamiento. Los pacientes han de recibir anfotericina B junto a flucitosina de forma aguda durante dos semanas (tratamiento de inducción) seguidas de un tratamiento de consolidación con fluconazol oral (preferiblemente) o itraconazol a lo largo de ocho semanas. Los sujetos aquejados de SIDA suelen precisar de un tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol o itraconazol. En los individuos que no están afectados por este síndrome, el tratamiento se puede interrumpir una vez finalizada la pauta de consolidación; sin embargo, hasta un 26% de ellos registra una recidiva durante los 3 a 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Por lo tanto, puede ser conveniente administrar un tratamiento prolongado de consolidación con un azol durante un período máximo de un año incluso en los pacientes no afectados por el SIDA.

Es preciso llevar a cabo un seguimiento clínico y micológico de estos pacientes. El seguimiento micológico se realiza mediante punciones lumbares repetidas: 1) al finalizar el período de tratamiento de inducción de 2 semanas con el fin de comprobar la esterilización del LCR; 2) al finalizar el tratamiento de consolidación; y 3) cuando así lo indique cualquier modificación del estado clínico durante el seguimiento. **Es preciso** cultivar las muestras de LCR obtenidas durante el seguimiento. La determinación de la proteína, glucosa, recuento celular y título de antígeno criptocócico del LCR resulta de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento, aunque su capacidad pronostica es escasa. La falta de esterilización del LCR al día 14 de tratamiento se relaciona con una probabilidad notablemente mayor de fracaso del tratamiento de consolidación.

TABLA 75-7. Sensibilidad de la detección antigénica, estudio microscópico de muestras teñidas con tinta china y cultivo de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de la meningitis criptocócica

Prueba	% **sensibilidad**	
	Pacientes con SIDA	**Pacientes sin SIDA**
Antígeno	100	86-95
Tinta china	82	50
Cultivo	100	90

Adaptado de Viviani MA, Tortorarlo AM, Ajello L: Cryptococcus. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill üvingstone.

OTRAS MICOSIS CAUSADAS POR HONGOS LEVADURIFORMES

En el grupo de patógenos levaduriformes no pertenecientes a los géneros *Cryptococcus* y de *Candida,* destacan las infecciones nosocomiales causadas por los géneros *Malassezia, Trichosporon, Rhodotorula* y la especie *Geotrichum capitatum (Blastoschizomyces capítatus)* como consecuencia de las dificultades que entraña su detección o los problemas que supone su capacidad de resistencia antifúngica.

Género *Malassezia*

Las infecciones causadas por especies del género *Malassezia (M fúrfur y M. pachydermatis)* suelen estar relacionadas con catéteres y tienden a darse en niños prematuros o en pacientes que reciben infusiones lipídicas. Ambos microorganismos son levaduras de gemación (véase figura 72-2; figura 7 5 -11). M. *fúrfur* coloniza a menudo la piel y es el agente etiológico de la pitiriasis versicolor (véase capítulo 72), mientras que M. *pachydermatis* es causa habitual de otitis en el perro y un microorganismo comensal de la piel del ser humano.

Entre las especies de *Malassezia, M. fúrfur* se distingue por necesitar lípidos exógenos para su proliferación. Esta exigencia, en conjunción con la localización de su nicho ecológico en la piel, permite entender la epidemiología de M. *fúrfur,* ya que las infec-

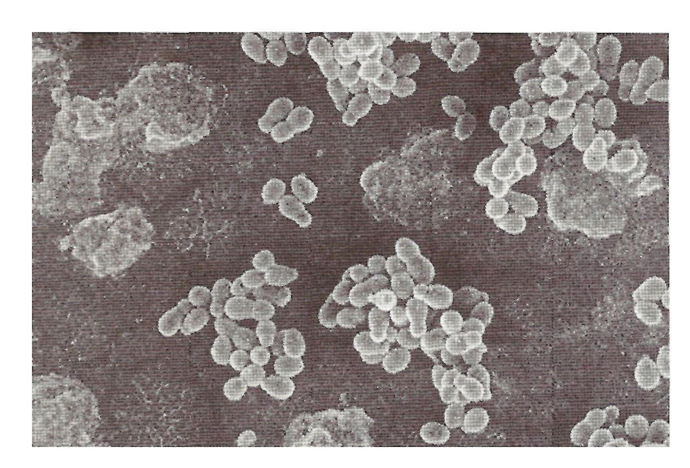


FIGURA 75-11. Microfotografía electrónica de células de *Malassezia fúrfur* adheridas a la luz de un catéter venoso central. (Por cortesía de S.A. Messer.)

ciones nosocomiales producidas por este microorganismo se relacionan directamente con la administración de complementos lipídicos intravenosos a través de un catéter venoso central. A pesar de que la proliferación de M. *pachydermaüs* no precisa de lípidos exógenos, los ácidos grasos estimulan su crecimiento, y las infecciones por este hongo se han asociado a la nutrición parenteral y la administración de lípidos por vía intravenosa. Casi todas las infecciones por especies del género *Malassezia* son esporádicas, si bien se han descrito brotes de fungemia en lactantes que recibían lípidos intravenosos. El desarrollo de este microorganismo se ve favorecido por las infusiones ricas en lípidos, a las que accede a través del catéter. Un señalado brote de fungemia por M. *pachydermaüs* se relacionó con un grupo de enfermeras que poseían perros aquejados de otitis por este patógeno. La cepa responsable del brote se detectó en las manos de las enfermeras y en, al menos, uno de los perros afectados.

El género *Malassezia* se debe tener en cuenta cuando se observe la presencia de levaduras en frascos de hemocultivo o material clínico en el estudio microscópico, pero no se recupere ningún microorganismo en las placas de agar convencional. El aislamiento de las especies de este género (y, en especial, de M. *fúrfur)* en agar exige la inoculación de la placa con el microorganismo y la adición de una capa de aceite de oliva estéril sobre la superficie de la misma. El aceite de oliva satisface las necesidades de lípidos; se debe detectar la proliferación de los microorganismos en un plazo comprendido entre 3 y 5 días.

El tratamiento de la fungemia debida a especies incluidas en este género no suele implicar la administración de fármacos antifúngicos. La infección desaparece al retirar la infusión lipídica y las vías intravenosas.

Género *Trichosporon*

El género *Trichosporon* se compone actualmente de seis especies: *T asahü* y T. *mucoides* producen infecciones invasivas profundas; *T. asteroides* y *T. cutaneum* causan infecciones cutáneas superficiales; *T. ovoides* origina la piedra blanca del cuero cabelludo y T. *inkin* provoca piedra blanca del vello púbico. La mayor parte de los artículos publicados acerca de las tricosporonosis profundas emplea la antigua nomenclatura de *T beigelii,* por lo que genera confusión. Desde el punto de vista morfológico, los microorganismos presentan unas características semejantes y aparecen en el material clínico en forma de hifas, artroconidias y células levaduriformes de gemación.

Trichosporon provoca episodios de fungemia asociada a catéteres en pacientes neutropénicos, si bien puede igualmente acceder al torrente circulatorio a través de las vías respiratorias o el tubo digestivo. La diseminación hematógena extensa se manifiesta con hemocultivos positivos y numerosas lesiones cutáneas. La tricosporonosis hepática crónica puede remedar la candidiasis hepática y se observa en pacientes en proceso de recuperación de una neutropenia. Se ha señalado que *Trichosporon* constituye la causa más frecuente de infección por levaduras distintas de *Candida* en sujetos con neoplasias hematológicas y se asocia a una mortalidad por encima del 80%. La sensibilidad a anfotericina B es variable; este fármaco carece de actividad fungicida frente a las especies pertenecientes a este género. Se ha descrito el fracaso de tratamientos basados en anfotericina B, fluconazol y la combinación de ambos compuestos; en estos casos, el desenlace suele ser muy desfavorable en ausencia de recuperación de los neutrófilos.

Género *Rhodotorula*

Las especies incluidas en el género *Rhodotorula* se distinguen por la producción de pigmentos carotenoides (los cuales confieren a las colonias una coloración rosada a rojiza) y diversas células levaduriformes de gemación multilaterales encapsuladas. Pertenecen a este género especies como *R. glutinis, R. mucilagínosa, R. rubra* y *R. minuta.* Estos hongos levaduriformes forman parte de la microflora comensal de la piel, las uñas y las membranas mucosas, y aparecen también en el queso, los productos lácteos y diversas fuentes ambientales, como el aire, el suelo, las cortinas de ducha, la lechada blanca de las bañeras y los cepillos de dientes. Las especies de *Rhodotorula* están adoptando un papel destacado como patógenos humanos en pacientes inmunodeprimidos y en sujetos con sondas permanentes. Se han implicado en la infección y la fungemia asociadas a catéteres venosos centrales, infecciones oftalmológicas, peritonitis y meningitis. La anfotericina B dispone de una buena actividad frente a las especies de este género y, en conjunción con la retirada del catéter, constituye un abordaje óptimo frente a las infecciones por estos microorganismos. Flucitosina posee también una excelente actividad frente a las infecciones por *Rhodotorula,* aunque no es conveniente administrarla en monoterapia. No se deben emplear fluconazol ni equinocandinas como tratamiento de las infecciones por este género y aún no han publicado datos clínicos acerca de la función de los nuevos triazoles de espectro ampliado (como voriconazol y posaconazol).

Geotrichum capitatum

Geotrichum capitatum (llamado anteriormente *Blastoschizomyees capitatus,* teleomorfo *Dipodascus capitatus)* es un infrecuente patógeno levaduriforme oportunista emergente que ocasiona infecciones sistémicas graves en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos con neoplasias hematológicas. Este microorganismo produce hifas y artroconidias, presenta una amplia distribución en la naturaleza, y puede formar parte de la microflora cutánea normal. Las manifestaciones de la infección por *G. capitatum* son semejantes a las asociadas a la infección por *Trichosporon* en pacientes neutropénicos, siendo frecuentes la fungemia y la diseminación multiorgánica (incluso con afectación cerebral). La tasa de mortalidad se sitúa entre un 60% y un 80%. Los hemocultivos suelen arrojar unos resultados positivos. Como sucede en el género *Trichosporon,* puede aparecer una forma diseminada crónica semejante a la candidiasis diseminada crónica al remitir la neutropenia.

El abordaje terapéutico óptimo de las infecciones producidas por *G. capitatum* no se ha definido adecuadamente hasta el momento. Algunos médicos creen que este microorganismo presenta una menor sensibilidad a anfotericina B. La excelente actividad *in vitro* de voriconazol indica que podría constituir un fármaco útil en el tratamiento de las infecciones por este patógeno. Se recomienda llevar a cabo una rápida retirada de los catéteres venosos centrales, la inmunoterapia adyuvante y la administración de nuevos antifúngicos (como voriconazol o fluconazol a dosis altas con anfotericina B) como tratamiento de esta infrecuente, aunque devastadora, enfermedad.

Aspergí losis

La aspergilosis engloba un amplio abanico de enfermedades causadas por especies pertenecientes al género *Aspergillus* (cuadro 75-2). La exposición a *Aspergillus* en el medio ambiente puede provocar reacciones alérgicas en los sujetos hipersensibilizados o bien una destructiva enfermedad pulmonar invasiva o diseminada en personas muy inmunodeprimidas. Se han descrito alrededor de 19 especies de *Aspergillus* capaces de producir infección en el ser humano, si bien la mayor parte de las infecciones se *debe a A. fumigatus, A.flavus, A. nigery A. terreus.*

MORFOLOGÍA

Las especies del género *Aspergillus* se desarrollan como formas miceliales hialinas en cultivo. En el examen macroscópico, las colonias de *Aspergillus* pueden ser negras, marrones, verdes, amarillas, blancas o de otro color en función de la especie y de las condiciones de crecimiento. El aspecto de la colonia puede orientar la identificación inicial, pero la identificación definitiva precisa del estudio microbiológico de las hifas y la estructura de la cabeza conidial.

Los aspergilos forman hifas tabicadas ramificadas que producen cabezas conidiales cuando se exponen a aire en condiciones *in vitro e in vivo*. Cada cabeza conidial se compone de un conidióforo con una vesícula terminal, la cual porta una o dos capas de fiálides, o esterigmas (véase figura 7-3B). A su vez, las fiálides alargadas generan columnas de conidias esféricas que constituyen los propágulos infecciosos a partir de los cuales se desarrolla la fase micelial del hongo. La identificación de cada una de las especies de este género depende, en parte, de las diferencias existentes a nivel de sus cabezas conidiales, como la disposición y la morfología de las conidias (figuras 75-12 y 75-13).

En el tejido, las hifas de los microorganismos incluidos en el género *Aspergillus* se tifien débilmente con la tinción de H-E, pero se visualizan bien por medio de las tinciones micóticas de PAS, GMS y Gridley. Las hifas son homogéneas y muestran una anchura uniforme (3 a 6 mn), contornos paralelos, tabiques regulares, y un patrón progresivo de ramificación arboriforme (figura 75-14). Las ramas son dicotómicas y suelen surgir a ángulos agudos (-45°). Se puede observar la presencia de hifas en el interior de los vasos sanguíneos (angioinvasión), lo cual provoca trombosis. Las cabezas conidiales rara vez se encuentran en los tejidos, aunque pueden desarrollarse en el interior de alguna cavidad (figura 75-15). La importante especie *A. terreus* se identifica en los tejidos por la presencia de aleurioconidias esféricas u ovaladas que se forman a partir de las paredes laterales del micelio (figura 75-16). Por lo demás, las hifas de las especies patógenas de *Aspergillus* no se diferencian entre sí a nivel morfológico.

CUADRO 75-2. Espectro de enfermedades producidas por las especies del género *Aspergillus*

Reacciones alérgicas: Cavidad nasal Senos paranasales Vías respiratorias inferiores	**Infecciones invasivas limitadas:** Bronquios Parénquima pulmonar Pacientes con una inmunodeficiencia leve
Colonización: Obstrucción de senos paranasales Bronquios Cavidades pulmonares preformadas	**Infección pulmonar muy invasiva:** Pacientes con inmunodeficiencia grave Diseminación sistémica Muerte
Infecciones cutáneas superficiales	

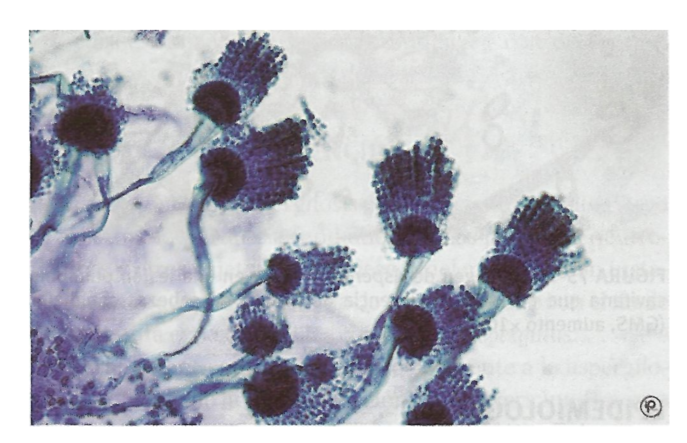


FIGURA 75-12. *Aspergillus fumigatus;* preparación en azul de lactofenol que muestra la cabeza conidial (aumento x400). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images,* 2004.)

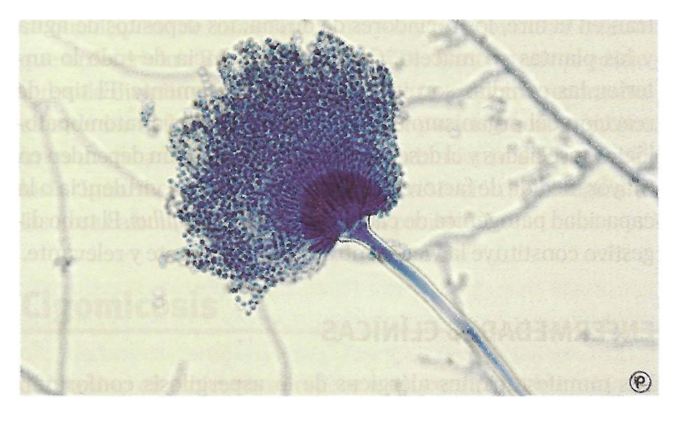


FIGURA 75-13. *Aspergillus terreus;* preparación en azul de lactofenol en la que se aprecia la cabeza conidial (aumento x400). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images,* 2004.)



FIGURA 75-14. Imagen de *Aspergillus* en una muestra de tejido en laque se observa la ramificación en ángulos agudos y la presencia de hitas tabicadas (GMS, aumento xlOOO).

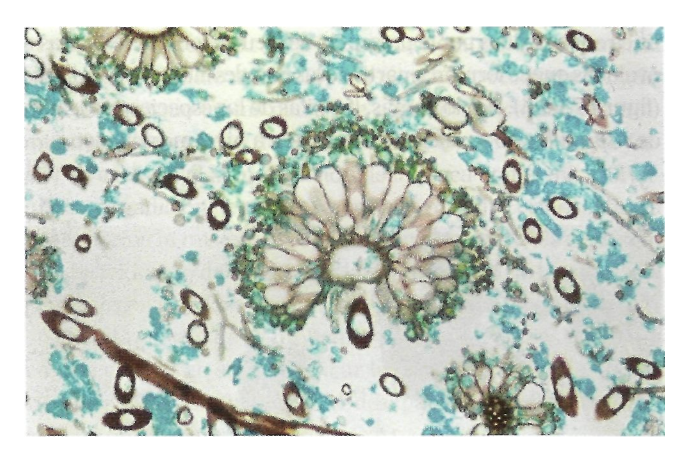


FIGURA 75-15. Imagen de *Aspergillus niger* en una lesión pulmonar cavitaria que muestra la presencia de hitas y de cabezas conidiales (GMS, aumento xlOOO).



FIGURA 75-16. Imagen de *Aspergillus terreus* en tejido, tas flechas señalan una aleurioconidia (GMS, aumento xlOOO). (Tomado de Waals et al: / *Infect Dis* 188:305-319, 2003.)

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies del género *Aspergillus* son frecuentes en todo el mundo. Sus conidias son ubicuas en aire, suelo y materia orgánica en descomposición. En el entorno hospitalario, se encuentran en el aire, los rociadores de ducha, los depósitos de agua y las plantas en maceta. Como consecuencia de todo lo anterior, las conidias son inhaladas constantemente. El tipo de reacción del organismo anfitrión, los hallazgos anatomopatológicos asociados y el desenlace final de la infección dependen en mayor medida de factores del anfitrión que de la virulencia o la capacidad patogénica de cada especie de *Aspergillus.* El tubo digestivo constituye la vía de entrada más frecuente y relevante.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las manifestaciones alérgicas de la aspergilosis conforman un espectro de presentaciones basadas en el grado de hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus.* En la forma broncopulmonar pueden aparecer asma, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica, elevación de las concentraciones séricas de inmunoglobulina E e indicios de hipersensibilidad a los antígenos de *Aspergillus* (prueba cutánea). En la sinusitis alérgica, los indicios analíticos de hipersensibilidad se acompañan de síntomas de vías respiratorias superiores de obstrucción nasal, rinorrea, cefaleas y dolor facial.

Las especies de *Aspergillus* son capaces de colonizar tanto los senos paranasales como las vías respiratorias inferiores, lo que provoca aspergilosis bronquial obstructiva y aspergiloma verdadero *(fungal hall).* La aspergilosis bronquial obstructiva suele darse en el paciente con un proceso pulmonar subyacente, como la fibrosis quística, la bronquitis crónica o la bronquiectasia. El trastorno se caracteriza por la formación de moldes o tapones bronquiales integrados por hifas y material mucinoso. Los síntomas corresponden a los de la enfermedad de base, no se producen daños tisulares, ni tampoco es necesario instaurar ningún tratamiento. Se puede formar un aspergiloma tanto en los senos paranasales como en una cavidad pulmonar preformada por una tuberculosis anterior u otra enfermedad pulmonar cavitaria crónica. Los aspergilomas se pueden observar en el examen radiológico, aunque suelen carecer de sintomatología. Por lo general, el tratamiento no es necesario excepto en el paciente con hemorragia pulmonar. La incisión quirúrgica de la cavidad y el aspergiloma está indicada en caso de una hemorragia pulmonar, la cual puede ser intensa y potencialmente mortal. De igual modo, el desbridamiento radical de los senos paranasales puede ser necesario para aliviar la sintomatología o una hemorragia debida a la presencia de un aspergiloma en los mismos.

Las formas de aspergilosis invasiva cubren todo un espectro que comprende desde una enfermedad invasiva superficial en un paciente con inmunosupresión leve (p. ej., tratamiento con esteroides a dosis bajas, enfermedad vascular del colágeno o diabetes) a una forma destructiva de aspergilosis pulmonar

con invasión local. Las formas de invasión más limitada suelen englobar la aspergilosis bronquial seudomembranosa y la aspergilosis pulmonar necrosante. La aspergilosis bronquial puede originar estertores, disnea y hemoptisis. La mayoría de los sujetos aquejados de aspergilosis pulmonar necrosante crónica padece un trastorno pulmonar estructural subyacente susceptible de tratamiento con corticosteroides a dosis bajas. Se trata de una infección crónica que puede ocasionar daños a nivel local con desarrollo de infiltrados y masas fúngicas visibles en el estudio radiológico. No provoca invasión ni diseminación vasculares. La resección quirúrgica de las áreas afectadas y la administración de fármacos antifúngicos son medidas eficaces de tratamiento de esta entidad.

La aspergilosis pulmonar invasiva y la aspergilosis diseminada son dos infecciones devastadoras que afectan a pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos. Los principales factores predisponentes de esta complicación infecciosa son un recuento de neutrófilos por debajo de $500/mm^3$, la quimioterapia citotóxica, y el tratamiento con corticosteroides. Los pacientes presentan fiebre e infiltrados pulmonares que, con frecuencia, se acompañan de dolor torácico pleurítico y hemoptisis. A menudo, el diagnóstico definitivo se retrasa debido a la frecuente obtención de resultados negativos en los cultivos de esputo y los hemocultivos. A pesar de la administración de un tratamiento antifúngico específico, la mortalidad de esta infección es notablemente alta y suele superar un 70% (véase tabla 75-5). La diseminación hematógena de la infección a localizaciones extrapulmonares es frecuente como consecuencia de la naturaleza angioinvasiva del hongo. Los lugares afectados con una frecuencia mayor son el cerebro, el corazón, los riñones, el tubo digestivo, el hígado y el bazo.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Al igual que en caso de otros hongos ubicuos, el diagnóstico de la aspergilosis impone una cierta cautela al proceso de evaluación del aislamiento de una especie de *Aspergillus* a partir de una muestra clínica. La recuperación de una cepa a partir de tejido extirpado por vía quirúrgica o de localizaciones estériles junto a la obtención de resultados anatomopatológicos positivos (hifas moniliáceas tabicadas de ramificación dicotómica) se deben interpretar como significativas en todos los casos; se debe analizar detalladamente cualquier aislamiento a partir de una localización con contaminación frecuente.

Casi todas las especies causantes de aspergilosis crecen con facilidad en los medios micológicos convencionales que carecen de ciclohexamida. La identificación a nivel de especie de los principales patógenos para el ser humano se basa en las características microscópicas y de cultivo en agar patata dextrosa (PDA). La morfología microscópica (conidióforos, vesículas, métalas, fiálides, conidias) se observa mejor en un cultivo de un extendido y es necesaria para la identificación a nivel de especie.

La aspergilosis invasiva debida a *A. fumigatus* y la mayoría de las especies restantes rara vez se demuestra por la obtención de resultados positivos en los hemocultivos. De hecho, se ha comprobado que la mayor parte de las cepas que invaden el torrente circulatorio de este género representa una seudofungemia o bien sucesos terminales en la autopsia. De manera semejante a otros hongos filamentosos angioinvasivos (como los géneros *Fusarium* y *Scedosporium), A. terreus* es capaz de llevar a cabo una esporulación adventicia a través de la cual genera esporas levaduriformes (aleurioconidias) en tejido y sangre cuya detección es más probable en la sangre obtenida para los hemocultivos (véase figura 75-16). El reconocimiento de las citadas aleurioconidias en el examen microscópico de muestras de tejido, aspiración con aguja fina o broncoscopia hace posible una rápida identificación de sospecha de *A. terreus.*

El diagnóstico rápido de la aspergilosis invasiva se ha perfeccionado considerablemente como consecuencia del desarrollo de inmunoanálisis de detección sérica del antígeno galactomanano de *Aspergillus.* Esta prueba es un enzimoinmunoanálisis que puede realizarse por medio de equipos comerciales de reactivos o bien en laboratorios de referencia. Este ensayo presenta una razonable especificidad, pero presenta niveles de sensibilidad variables. Se aplica a muestras seriadas de pacientes de alto riesgo (neutropéricos y trasplantes de médula ósea principalmente). Como un indicador precoz para el empleo de terapia antifungica y con un fin más ambiciosos como diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La prevención de la aspergilosis en los pacientes de alto riesgo reviste una importancia fundamental. Los pacientes neutropénicos y otros sujetos de alto riesgo suelen alojarse en instalaciones dotadas de un sistema de filtrado del aire con el fin de minimizar la exposición a las conidias de *Aspergillus.*

El tratamiento antifúngico específico frente a la aspergilosis suele implicar la administración de anfotericina B o una de sus formulaciones lipídicas. Se debe recordar que *A. terreus* se considera resistente a anfotericina B, por lo que es preciso utilizar un fármaco alternativo como voriconazol. La reciente introducción de voriconazol constituye una opción terapéutica que dispone de una eficacia mayor y una toxicidad inferior que anfotericina B (véase capítulo 70). Las tentativas adicionales de disminución de la inmunosupresión y/o reconstitución de las defensas inmunitarias del paciente son, también, unos destacados componentes del tratamiento de la aspergilosis. Igualmente, se recomienda la resección quirúrgica de las áreas afectadas siempre que sea posible.

Cigomicosis

El término cigomicosis se refiere a un conjunto de entidades producidas por hongos pertenecientes a la clase de los Zygomycetes. Los principales patógenos humanos de esta clase se incluyen en dos órdenes: los Mucorales y los Entomophthora-



FIGURA 75-17. Cigomiceto perteneciente al género *Rhizopus.* Se observa la presencia de un esporangio y de varios rizoides.

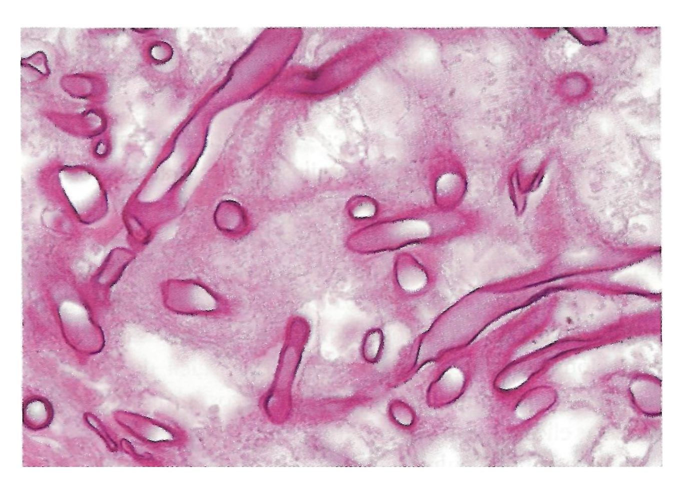


FIGURA 75-18. Imagen de un cigomiceto del género *Rhizopus* en una muestra de tejido en la que aparecen unas anchas hifas aplanadas que carecen de tabiques (H-E, aumento xlOOO).

les. El orden Entomophthorales contiene dos géneros patogénicos, *Conidiobolus* y *Basidiobolus.* Estos hongos suelen causar una infección granulomatosa crónica de tejidos subcutáneos y se describen en el capítulo 73.

Dentro del orden Mucorales, los géneros patógenos son *Rhizopus, Mucor, Absidia, Rhizomucor, Saksenaea, Cunninghamella, Syncephalastrum* y *Apophysomyces.* Las infecciones por cigomicetos son infrecuentes y su incidencia es de 1,7 infecciones por millón de personas en EE.UU. Por desgracia, cuando se producen, las infecciones por estos patógenos suelen ser agudas y de progresión rápida, y las tasas de mortalidad oscilan entre un 70% y un 100%.

MORFOLOGÍA

Desde el punto de vista macroscópico, los hongos patógenos incluidos en el orden Mucorales crecen con rapidez y producen colonias lanosas de color gris a amarronado en un plazo de 12 a 18 horas. La identificación a nivel de género y especie se basa en la morfología microscópica. En el examen microscópico, los cigomicetos son hongos filamentosos con hifas cenocíticas hialinas anchas que presentan algunos tabiques infrecuentes. Las esporas asexuales de los hongos pertenecientes al orden Mucorales se hallan en un esporangio y se denominan *esporangiosporas.* Los esporangios se encuentran en el extremo de unos *esporangióforos* tipo tallo que terminan en una tumefacción bulbosa conocida como *columela* (véase figuras 7-3A; figura 75-17). La presencia de estructuras radiculares, llamadas *rizoides,* resulta de utilidad en la identificación de géneros específicos del orden Mucorales.

En los tejidos, los cigomicetos se desarrollan como hifas aplanadas moniliáceas (no pigmentadas) atabicadas o con un reducido número de tabiques (figura 75-18). A diferencia del género *Aspergillus* y otros hongos hialinos, el diámetro de las hifas supera, con frecuencia, 10 ¡xm y las hifas presentan un contorno irregular, son pleomorfas, y a menudo se pliegan y retuercen sobre sí mismas. El patrón de ramificación de las hifas es irregular y no progresivo, y las ramificaciones suelen surgir de las hifas progenitoras a ángulos rectos. Las paredes de las hifas son delgadas, se tifien débilmente con GMS y otras tinciones específicas para hongos, y con frecuencia se detectan con mayor facilidad mediante H-E (véase figura 75-18). Los cigomicetos suelen ser angioinvasivos.

EPIDEMIOLOGÍA

La cigomicosis es una enfermedad esporádica de distribución universal. *Rhizopus arrhizus* es la causa más frecuente de cigomicosis en el ser humano; sin embargo, se sabe que algunas otras especies de *Rhizopus, Rhizomucor, Absidia* y *Cunninghamella* producen enfermedad invasiva en pacientes ingresados. Los microorganismos son ubicuos en el suelo y la vegetación en proceso de descomposición, y la infección se adquiere por inhalación, ingestión o contaminación de heridas por esporangiosporas presentes en el entorno. Al igual que el género *Aspergillus,* la diseminación nosocomial de los cigomicetos puede tener lugar a través de sistemas de aire acondicionado, en especial durante el proceso de construcción. Por otra parte, los brotes focales de cigomicosis se han asociado a la utilización de vendas o cintas adhesivas contaminadas en vendajes quirúrgicos, la cual origina una cigomicosis cutánea primaria.

La cigomicosis invasiva se produce en pacientes inmunodeprimidos y presenta unas características clínicas semejantes a la aspergilosis. Se ha estimado que los cigomicetos pueden causar infecciones en un 1% a un 9% de los receptores de un trasplante de órgano sólido, en especial en los pacientes con diabetes mellitus. Entre los factores de riesgo se encuentran el tratamiento con corticosteroides y deferoxamina, la cetoacidosis diabética, la insuficiencia renal, las neoplasias hematológicas, la mielosupresión y la exposición a actividad de construcción hospitalaria. Recientemente se han descrito algunos casos de cigomicosis tras un TMO en pacientes que habían recibido profilaxis antifúngica con voriconazol, un fármaco que carece de actividad frente a los cigomicetos.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Se distinguen varias formas clínicas de cigomicosis producida por hongos pertenecientes al orden Mucorales. La cigomicosis rinocerebral es una infección invasiva aguda de la cavidad nasal, los senos paranasales, y la órbita que afecta a las estructuras faciales y se disemina hacia el SNC con afectación de las meninges y el cerebro. La mayor parte de las infecciones se da en pacientes aquejados de acidosis metabólica, en especial de cetoacidosis diabética, así como en aquellos aquejados de neoplasias hematológicas.

La cigomicosis pulmonar es una infección primaria en los pacientes neutropénicos que se puede diagnosticar erróneamente como aspergilosis invasiva. Las lesiones pulmonares son de tipo infarto como consecuencia de la invasión por las hifas y ulterior trombosis de los grandes vasos pulmonares. Las radiografías de tórax muestran una bronconeumonía de progresión rápida, consolidación segmentaria o lobular, y signos de cavitación. Se puede observar la formación de masas fúngicas semejantes a un aspergiloma, así como una hemorragia pulmonar con hemoptisis mortal debido a la invasión vascular por el hongo.

La naturaleza angioinvasiva de los cigomicetos mucoráceos origina, con frecuencia, una infección diseminada con isquemia tisular de diversos órganos. Los síntomas iniciales ponen de relieve la afectación neurológica, pulmonar y del aparato digestivo. La afectación del tubo digestivo suele ocasionar una hemorragia masiva o una perforación grave.

La cigomicosis cutánea puede constituir un signo de la diseminación hematógena del patógeno. Las lesiones tienden a ser nodulares con un núcleo equimótico. La cigomicosis cutánea primaria se desarrolla como consecuencia de un traumatismo, la aplicación de vendajes quirúrgicos o la colonización de quemaduras. La infección puede ser superficial o bien extenderse con rapidez hacia los tejidos subcutáneos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El pésimo pronóstico de la cigomicosis exige la obtención de tejido para su examen microscópico directo, estudio anatomopatológico y cultivo. Dado que los cigomicetos constituyen un grupo muy ubicuo, la demostración de la presencia de elementos micóticos característicos en muestras tisulares tiene una relevancia mucho mayor que su mero aislamiento *in vitro*.

Las muestras adecuadas proceden de raspados de la mucosa nasal, los aspirados de los contenidos sinusales, el líquido de lavado broncoalveolar y la biopsia de cualquier tejido infectado necrótico. El examen directo de material tratado con KOH y blanco calcoflúor puede poner de manifiesto la presencia de hifas atabicadas anchas. Los cortes anatomopatológicos teñidos con H-E o PAS son los más útiles (véase figura 75-18). Se puede detectar la presencia de hifas retorcidas paucitabicadas anchas con ramificaciones irregulares.

Las muestras tisulares se deben triturar, pero no homogeneizar, de forma previa a su cultivo en medios micológicos convencionales carentes de ciclohexamida. Es frecuente la obtención de resultados negativos en los cultivos, y se registra en casi un 40% de los casos a pesar de la demostración de la presencia de hifas en los tejidos. El diagnóstico de la cigomicosis no se puede elaborar ni tampoco descartar en función de los resultados de los cultivos por sí solos, sino que depende de un conjunto de indicios recogidos por el médico y el microbiólogo. Por desgracia, en la actualidad no se dispone de ninguna prueba serológica ni molecular específica para los cigomicetos (véase capítulo 71).

TRATAMIENTO

La anfotericina B continúa siendo el tratamiento de elección en el ámbito de la cigomicosis y a menudo se acompaña del desbridamiento quirúrgico y la reconstitución inmunitaria. Casi todos los cigomicetos presentan una importante sensibilidad a anfotericina B, aunque generalmente son resistentes a los azoles o las equinocandinas (véase capítulo 70). En el grupo de triazoles de espectro ampliado, posaconazol destaca por su actividad frente a la mayoría de los cigomicetos. Este fármaco ha demostrado su eficacia en modelos murinos de cigomicosis y algunos trabajos de tratamiento de las infecciones en el ser humano. Por el contrario, voriconazol carece de actividad frente a estos patógenos y se ha descrito la recurrencia de la infección durante el tratamiento en pacientes sometidos a TMO que recibían profilaxis con este fármaco.

Micosis producidas por otros hongos filamentosos hialinos

La descripción detallada de los hongos miceliales hialinos, también conocidos como hialohifomicetos, queda fuera del alcance de este capítulo (véase cuadro 75-1). Los hongos diversos desde el punto de vista taxonómico que originan las hialohifomicosis (infecciones causadas por hongos no pigmentados) comparten ciertas características, ya que muchos de ellos presentan una menor sensibilidad a algunos antifúngicos y en los tejidos aparecen como hongos filamentosos ramificados tabicados hialinos (no pigmentados) que pueden no distinguirse del género *Aspergülus*. La identificación de estos microorganismos requiere la realización de cultivos, los cuales pueden estar dotados de una gran importancia en la selección del tratamiento más adecuado.

Aunque las infecciones causadas por la mayoría de estos hongos son relativamente infrecuentes, su incidencia parece ser cada vez mayor. Se cree que la mayor parte de las infecciones diseminadas se adquiere como consecuencia de la inhalación de esporas o bien por la progresión de lesiones cutáneas localizadas. En este capítulo la descripción de ciertos géneros se limita a algunos hongos filamentosos hialinos con importancia clínica, como los pertenecientes a los géneros *Fusarium, Scedosporium, Acremonium, Paedlomyces, Trichoderma* y *Scopulariopsis*. Estos microorganismos tienden a producir infecciones en pacientes



FIGURA 75-19. Hongo filamentoso perteneciente al género *Fusarium.* La imagen muestra ramificaciones en ángulo agudo e hifas tabicadas que no se distinguen de las del género *Aspergillus* (Tomado de Chandler FW, Watts JC, editors: *Pathologic diagnosis offungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, *American Societyofüinical Pathoíogists.)*



FIGURA 75-20. *Fusarium oxysporum,* preparación en azul de lactofenol que muestra las macroconidias falciformes o en forma de canoa (aumento x400). (Tomado de Marler LM1 et al: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images,* 2004.)

neutropénicos, suelen aparecer diseminados en la naturaleza, y son casi siempre mortales en ausencia de reconstitución inmunitaria. Algunos de estos microorganismos son capaces de llevar a cabo una conidiación adventicia (es decir, producción de esporas en los tejidos) con diseminación hematógena concomitante, hemocultivos positivos, y numerosas lesiones cutáneas.

Las especies incluidas en el género *Fusarium* constituyen una causa cada vez más frecuente de infección diseminada en los sujetos inmunodeprimidos. Las especies aisladas más a menudo a partir de muestras clínicas son *Fusarium moniliforme, Fusarium solará* y *Fusarium oxysporum.* La característica distintiva de la fusariosis diseminada es la aparición de varios nodulos cutáneos purpúricos con un área de necrosis central. Por lo general, la biopsia de estos nodulos revela la presencia de hifas hialinas tabicadas con ramificaciones que invaden los vasos sanguíneos dérmicos (figura 75-19). Los cultivos del material de biopsia y los hemocultivos resultan de utilidad en la elaboración del diagnóstico de la infección por *Fusarium.* Aunque los hemocultivos casi siempre son negativos en las infecciones invasivas por especies del género *Aspergillus,* alrededor de un 75% de los sujetos infectados por *Fusarium* obtiene resultados positivos en esta prueba. En los cultivos, las colonias de *Fusarium* crecen con rapidez y muestran una morfología aplanada algodonosa a lanosa que tiende a extenderse. Su coloración puede ser verde-azulada, beis, salmón, azul lavanda, roja, violeta y púrpura. Microscópicamente, los hongos incluidos en el género *Fusarium* se distinguen por la producción de macroconidias y microconidias. Las microconidias se componen de una o dos células, tienen forma ovoide a cilindrica, y generalmente forman parte de bolas mucosas o cadenas cortas. Las macroconidias son fusiformes o falciformes y constan de un gran número de células (figura 75-20). Las especies de este género suelen ser resistentes a anfotericina B *in vitro,* y es frecuente la recurrencia de las infecciones durante el tratamiento en los sujetos tratados con este fármaco. Voriconazol ha obtenido resultados satisfactorios en algunos pacientes con fusariosis resistente a anfotericina B. El tratamiento recomendado frente a la fusariosis consiste en una pauta primaria basada en una formulación lipfdica de anfotericina B o voriconazol junto a tentativas vigorosas de reconstitución inmunitaria.

Dentro del género *Scedosporium, S. apiospermum* (teleomorfo, *Pseudallescheria boyan) y S. prolifIcans* son dos destacados patógenos oportunistas resistentes a antifúngicos. *S. apiospermum* se aisla con facilidad a partir del suelo y constituye una causa esporádica de micetoma en todo el planeta; sin embargo, también origina infecciones localizadas y diseminadas de carácter grave en sujetos inmunodeprimidos. Junto a la enfermedad diseminada extensa, *S. apiospermum* se ha relacionado con úlceras córneas, endoftalmitis, sinusitis, neumonía, endocarditis, meningitis, artritis y osteomielitis. *S. apiospermum* no se diferencia de las especies del género *Aspergillus* ni de otros hongos causantes de hialohifomicosis en el examen anatomopatológico. Sin embargo, esta distinción es relevante a nivel clínico debido a la resistencia de *S. apiospermum* a anfotericina B y su sensibilidad a voriconazol y posaconazol. En los cultivos, las colonias son lanosas a algodonosas e inicialmente presentan una coloración blanquecina que más tarde se adquiere un color marrón grisáceo a verdosa. En el estudio microscópico, las conidias constan de una sola célula, son alargadas, de color marrón claro, y se disponen por separado o en bolas en conidióforos cortos o largos (figura 75-21).

S. prolifIcans (llamado anteriormente *S. inflatum)* es un hongo emergente de posible virulencia y gran agresividad que produce hialohifomicosis. Aunque menos importantes que las debidas al género *Fusarium* o *S. apiospermum,* las infecciones causadas por este patógeno se asocian a traumatismos de partes blandas y se caracterizan por una extensa invasión local, necrosis tisular y osteomielitis. *S. prolifIcans* remeda *S. apiospermum* en su morfología macro y microscópica. La formación de aneloconidias en grupos húmedos localizados en los vértices de anélidas de bases amplias por *S. prolifIcans* representa la característica de mayor utilidad para diferenciar este microorga-

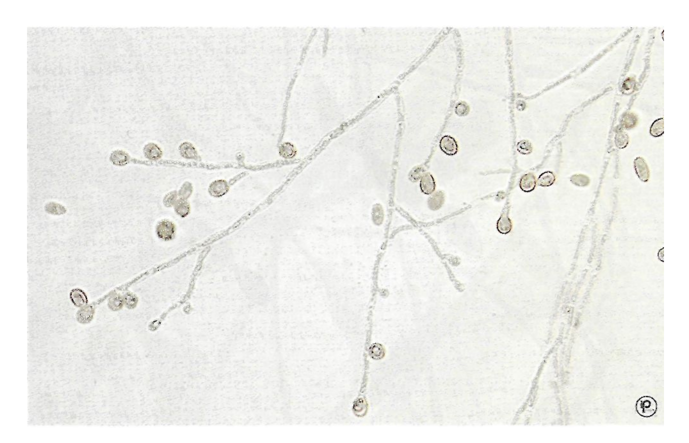


FIGURA 75-21. *Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii),* preparación en azul de lactofenol en la que se observa la presencia de conidias e hifas tabicadas (aumento x400). (Tomado de Marler tM et al: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images,* 2004.)

nismo de *S. apiospermum.* Se considera que *S. prolificans* es resistente a casi todos los fármacos antifúngicos con actividad sistémica, como los triazoles de espectro ampliado y las equinocandinas. La resección quirúrgica constituye el único tratamiento definitivo frente a la infección por este patógeno.

Las infecciones invasivas por especies incluidas en el género *Acremonium* afectan exclusivamente a sujetos con neutropenia, sometidos a un trasplante o aquejados de alguna otra inmunodeficiencia; sus manifestaciones son semejantes a las observadas en la infección por *Fusarium,* con diseminación hematógena de lesiones cutáneas y hemocultivos positivos. Las especies del género *Acremonium* se aislan con frecuencia en muestras procedentes de suelo, materia vegetal en descomposición y alimentos en mal estado. Las colonias de este género son de color blanco grisáceo a rosado y su superficie es aterciopelada o algodonosa. Las conidias pueden estar formadas por una única célula, cadenas de células o una masa conidial que surge de unas cortas fiálides de diámetro decreciente y carentes de ramificaciones. Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo para las infecciones por hongos pertenecientes a este género. Se ha observado resistencia a anfotericina B, itraconazol y las equinocandinas. Una reciente publicación de un caso de infección pulmonar por *Acremonium strictum* tratado satisfactoriamente con posaconazol parece indicar que los nuevos triazoles podrían resultar de utilidad en el tratamiento de las infecciones por este género.

Aunque de forma infrecuente, las especies del género *Paecilomyces* pueden originar una enfermedad invasiva en receptores de un trasplante de órgano sólido y progenitores hematopoyéticos, sujetos con SIDA y otros inmunodeprimidos. A menudo, la vía de entrada corresponde a grietas cutáneas o catéteres intravasculares; es frecuente la diseminación de la infección, la cual podría verse favorecida por la conidiacion adventicia. Las dos especies más frecuentes son *Paecilomyces lilacinus* y *Paecilomyces variotti. A* nivel microscópico, las conidias formadas por las especies de este género se agrupan en cadenas, son unicelulares y su forma es ovoide a fusiforme. Las fiálides poseen una base ancha y un cuello largo de diámetro decreciente. La sensibilidad a anfotericina B es variable, y se ha observado resistencia en *P lilacinus.* La administración de voriconazol ha obtenido resultados satisfactorios en la infección cutánea grave y la enfermedad diseminada.

Las especies pertenecientes al género *Tríchoderma* constituyen un buen ejemplo de un hongo catalogado previamente como no patógeno que se ha convertido en un destacado patógeno oportunista en sujetos inmunodeprimidos y pacientes sometidos a diálisis peritoneal. La enfermedad diseminada mortal por *Tríchoderma longibrachiatum* afecta a pacientes aquejados de neoplasias hematológicas, sometidos a un TMO o receptores de un trasplante de órgano sólido. La mayoría de las especies incluidas en este género presenta una baja sensibilidad a anfotericina B, itraconazol, fluconazol y fiucitosina. Voriconazol parece disponer de actividad frente al pequeño número de cepas estudiado hasta ahora.

El género *Scopulariopsis* se compone de hongos saprofitos que rara vez producen enfermedad en el ser humano. *Scopulariopsis brevicaulis* es la especie aislada con mayor frecuencia. Generalmente, la infección se limita a las uñas, aunque se han referido infecciones profundas graves en pacientes leucémicos neutropénicos y en los sometidos a TMO. Se han descrito infecciones locales y ^seminadas con afectación del tabique nasal, la piel y partes blandas, la sangre, los pulmones y el cerebro. El diagnóstico se basa en los resultados de los cultivos y el estudio anatomopatológico. Las especies incluidas en este género crecen a una velocidad moderada a rápida en los medios micológicos convencionales. Inicialmente, las colonias son lisas y se tornan granulares a pulverulentas con el paso del tiempo. Los conidióforos pueden ser sencillos o ramificados; las células conidiógenas son anélidas que se disponen de forma individual o agrupada o pueden organizarse en unas estructuras con forma de escoba, o escópula, de manera semejante a lo observado en el género *Penicillium.* Las aneloconidias son lisas en la fase inicial, se transforman en estructuras rugosas en la madurez, tienen forma de bombilla y forman cadenas basípetas. Las especies del género *Scopulariopsis* suelen ser resistentes a itraconazol y presentan una sensibilidad moderada a anfotericina B. Las infecciones invasivas pueden requerir un tratamiento quirúrgico y farmacológico y, con frecuencia, son mortales.

Feohífomicosis

La feohífomicosis se define como una infección tisular producida por hongos miceliales dermatiáceos (pigmentados), levaduras o ambos. Las infecciones por hongos dermatiáceos constituyen un grupo significativo de micosis oportunistas de prevalencia cada vez mayor y pueden adoptar la forma de enfermedad diseminada o bien localizarse en el pulmón, los senos paranasales o el SNC. La inoculación primaria origina una infección subcutánea localizada frecuente en los países en vías de desarrollo y se ha descrito en el capítulo 73.

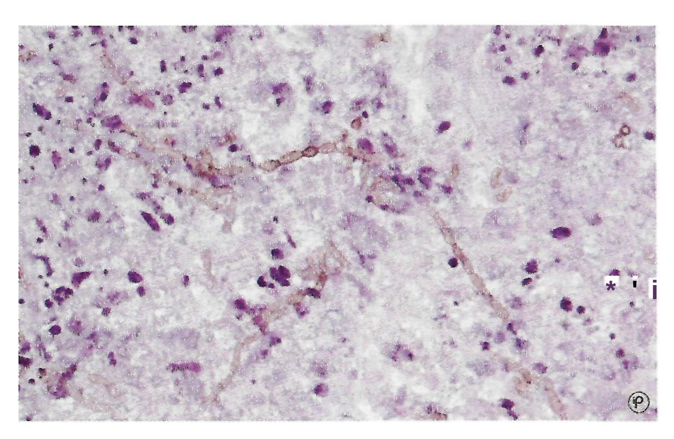


FIGURA 75-22. Imagen de *Cladophialophora bantiana* en tejido en la que se aprecia la presencia de hitas pigmentadas (H-E, aumento x400). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images,* 2004.)



FIGURA 75-23. Microorganismos pertenecientes al género *Alternaría,* preparación en azul de lactofenol que pone de manifiesto la presencia de cadenas pigmentadas de conidias muriformes (aumento x400). (Tomado de Marler tM et al: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images, 2004.)*

Los hongos dermatiáceos capaces de infectar al ser humano pertenecen a un gran número de géneros distintos: las causas más frecuentes de infección en el ser humano son los géneros *Alternaría, Bipolarís, Cladosporíum, Cumularía* y *Exserohilum.* Por otra parte, algunos hongos dermatiáceos parecen ser neurotrotrópicos, como *Cladophialophora bantiana, Bipolarís spicifera,* género *Exophiala, Wangiella dermatiüdis, Ramichlorídium obovoídeum* y *Chaetomium atrobrunneum.* Los abscesos cerebrales representan la manifestación más común en el SNC. Las infecciones producidas por los géneros *Bipolarís* y *Exserohilum* pueden remedar inicialmente una sinusitis con posterior extensión al SNC,

En los tejidos se observa la presencia de hifas acompañadas o no de células en fase de levadura. Con frecuencia, el pigmento melanoide marrón claro a oscuro de la pared celular se visualiza por medio de las tinciones de H-E o Papanicolau (figura 75-22). La técnica de Fontana-Masson (una tinción específica para melanina) puede facilitar la visualización de los elementos dermatiáceos.

Los hongos dermatiáceos presentan unas notables diferencias con relación al abanico clínico de infección y la respuesta al tratamiento. Los distintos géneros no se distinguen con facilidad en el estudio anatomopatológico. Por lo tanto, el diagnóstico microbiológico preciso basado en el cultivo de tejido infectado es imprescindible para el tratamiento clínico óptimo de las infecciones producidas por estos hongos.

Las especies pertenecientes al género *Alternaría* son una causa destacada de sinusitis paranasal tanto en sujetos sanos como en inmunodeprimidos. Otras localizaciones de la infección son la piel y las partes blandas, la córnea, las vías respiratorias inferiores y el peritoneo. *Alternaría alternata* es el patógeno de este género mejor conocido en el ser humano. En condiciones *in vitro,* las colonias de *Alternaría* se desarrollan con rapidez, son algodonosas y presentan un color gris a negro. Por lo general, los conidióforos son solitarios y sencillos o ramificados. Las conidias configuran cadenas ramificadas, son dermatiáceas, muriformes, lisas o rugosas, y su diámetro disminuye hacia el extremo distal con un pico corto en su vértice (figura 75-23).

Las especies incluidas en el género *Cladosporíum* suelen originar infecciones cutáneas superficiales, aunque también pueden causar infecciones profundas. Estos hongos proliferan con rapidez y forman colonias aterciopeladas de color gris verdoso a negro. Los conidióforos surgen de las hifas y son dermatiáceos, largos y ramificados. Las conidias pueden ser lisas o rugosas, constar de una o más células y formar cadenas ramificadas en el extremo del conidióforo.

Los hongos clasificados en el género *Curvularia* son ubicuos en el suelo y se han implicado en infecciones diseminadas y locales. La infección se puede localizar en el endocardio, el punto de introducción de un catéter, el tabique nasal y los senos paranasales, las vías respiratorias inferiores, la piel y los tejidos subcutáneos, los huesos y la córnea. En los tejidos, las hifas pueden carecer de pigmentación. Algunas especies frecuentes que producen infección en el ser humano son *Curvularia geniculata, Curvularia lunata, Curvularia pallescens* y *Curvularia senegalensis.* En condiciones *in vitro,* las colonias crecen con rapidez, son lanosas y presentan una coloración gris a negra grisácea. Microscópicamente, las conidias son dermatiáceas, solitarias o agrupadas, tabicadas, sencillas o ramificadas, simpodiales y geniculadas.

Las manifestaciones de las infecciones causadas por los géneros *Bipolarís* y *Exserohilum* son semejantes a las de las infecciones por *Aspergillus,* si bien la enfermedad progresa con mayor lentitud. Entre las manifestaciones clínicas cabe citar la diseminación con invasión vascular y necrosis tisular, la afectación del SNC y los senos paranasales, y la asociación a un proceso broncopulmonar alérgico. Estos microorganismos producen sinusitis en sujetos «normales» (atópicos o asmáticos), y una forma más invasiva en pacientes inmunodeprimidos. En los cultivos, tanto *Bipolarís* como *Exserohilum* forman colonias lanosas de color gris a negro y rápido desarrollo. Microscópicamente, los conidióforos son simpodiales y geniculados. Las conidias son dermatiáceas, oblongas a cilindricas y se componen de varias células (figura 75-24).

Se desconoce cuál es el tratamiento más apropiado para la feohifomicosis, aunque suele implicar la administración precoz



FIGURA 75-24. Microorganismos del género *Bipolaris;* preparación en azul de lactofenol que revela la presencia de conidias pigmentadas situadas en conidióforos geniculados (aumento x400). (Tomado de Marler LM et al: *Mycology* CD-ROM, *Indiana Pathology Images,* 2004.)

de anfotericina B y la escisión quirúrgica agresiva. A pesar de estas medidas, la feohifomicosis no responde adecuadamente al tratamiento y son frecuentes las recidivas. Posaconazol ha obtenido resultados satisfactorios como tratamiento de la infección diseminada por *Exophiala spinifera.* En los pacientes con abscesos cerebrales, la escisión completa de la lesión se ha relacionado con una prolongación de la supervivencia. El tratamiento a largo plazo con triazoles (posaconazol o voriconazol) combinado con la escisión quirúrgica repetida puede evitar las recidivas.

NeuM®d§a@s¡s

Pneumocystis jiroveci (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii)* es un microorganismo que produce infecciones restringidas casi exclusivamente a pacientes debilitados e inmunodeprimidos, en especial a los infectados por el VIH. Constituye la infección oportunista más frecuente en los sujetos aquejados de SIDA; no obstante, su incidencia se ha reducido considerablemente a lo largo de los últimos años como consecuencia de la utilización de tratamientos antirretrovíricos de gran actividad (HAART). En el pasado se clasificó como un protozoo parásito, pero los datos moleculares y genéticos disponibles en la actualidad han obligado a incluirlo en el reino Hongos (véase capítulo 7).

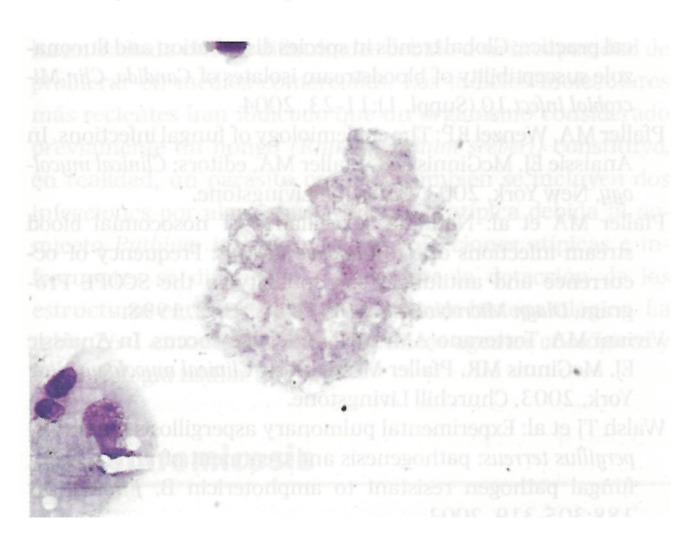


FIGURA **75-25.** *Pneumocystis jiroveci* en líquido de lavado broncoalveolar. La tinción de Giemsa permite visualizar las formas ¡ntraquísticas (aumento xlOOO).

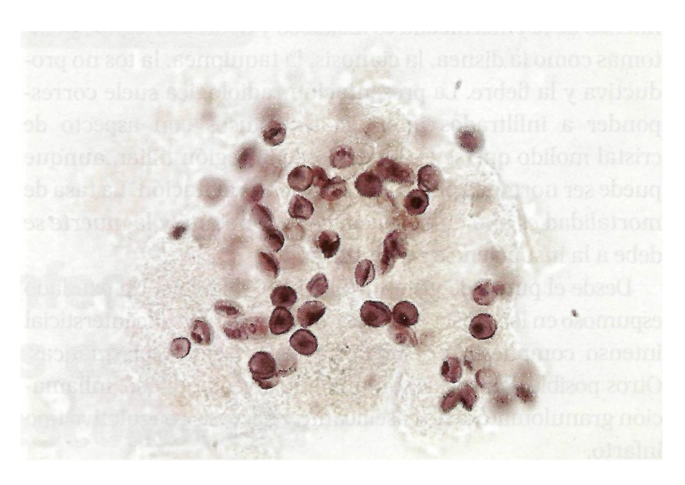


FIGURA 75-26. *Pneumocystis jiroveci* en líquido de lavado broncoalveolar. La tinción GMS muestra los característicos quistes intactos y colapsados (aumento xlOOO).

El ciclo vital de *P. jiroveci* incluye formas sexuales y asexuales. Durante la evolución de la infección en el ser humano, *P. jiroveci* puede existir en una forma trófica de vida libre (1,5 a 5 um de diámetro), como un esporocisto uninucleado (4 a 5 um), o un quiste (5 um) que contiene hasta ocho cuerpos ovoides a fusiformes (figura 75-25). La pared del quiste parece una estructura colapsada vacía tras la rotura del mismo (figura 75-26).

Se desconoce cuál es el reservorio natural de *P. jiroveci.* Aunque se ha demostrado la transmisión en partículas transportadas por el aire en un modelo experimental en roedores, el sustrato genético de las cepas estudiadas difiere del propio ser humano, lo que hace improbable la actuación de los roedores como reservorio zoonótico de la enfermedad del ser humano.

Las vías respiratorias representan la principal vía de entrada de *P. jiroveci* en el ser humano. La neumonía es la manifestación más frecuente de la neumocistosis, aunque en los sujetos afectados por el SIDA se pueden observar manifestaciones extrapulmonares. Se ha descrito la afectación de los ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, hígado, intestino delgado, tubo digestivo, ojos, oídos, piel, hueso y glándula tiroides. Los indicios más recientes señalan que puede producirse la reactivación de una infección anterior latente junto a una infección primaria. Los pacientes inmunodeprimidos, debilitados y desnutridos, en especial los aquejados de SIDA con bajos recuentos de linfocitos CD4 ($<200/mm^3$), presentan un elevado riesgo de contraer la infección.

La característica distintiva de la infección por f! *jiroveci* es una neumonía intersticial con un infiltrado mononuclear formado fundamentalmente por células plasmáticas. El co-

mienzo de la enfermedad es insidioso y aparecen signos y síntomas como la disnea, la cianosis, la taquipnea, la tos no productiva y la fiebre. La presentación radiológica suele corresponder a infiltrados intersticiales difusos con aspecto de cristal molido que se extiende desde la región hiliar, aunque puede ser normal o presentar nodulos o cavitación. La tasa de mortalidad es alta en ausencia de tratamiento y la muerte se debe a la insuficiencia respiratoria.

Desde el punto de vista histológico, se observa un exudado espumoso en los espacios alveolares con un infiltrado intersticial intenso compuesto principalmente por células plasmáticas. Otros posibles hallazgos son un daño alveolar difuso, inflamación granulomatosa no caseificante y necrosis coagulativa tipo infarto.

El diagnóstico de infección por *P jiroveci* se basa casi exclusivamente en el estudio microscópico de material clínico, como el líquido de lavado broncoalveolar, el cepillado bronquial, el esputo inducido y las muestras de biopsia transbronquial o de pulmón abierto. El análisis del líquido de lavado broncoalveolar posee una sensibilidad comprendida entre un 90% y un 100%, y excluye la necesidad de practicar biopsia transbronquial o de pulmón abierto. El estudio microscópico del esputo inducido puede resultar útil en los pacientes afectados por SIDA y portadores de una notable carga microbiana; no obstante, su tasa de falsos negativos se sitúa entre el 20% y 25%. Se han empleado diversas tinciones histológicas y citológicas en la detección de *P jiroveci,* como GMS, Giemsa, PAS, azul de toluidina, calcoflúor e inmunofluorescencia. La tinción de Giemsa pone de manifiesto la presencia de las formas tróficas, pero no tiñe la pared del quiste (véase figura 75-25), mientras que la tinción GMS es específica para esta última (véase figura 75-26). Las técnicas de inmunofluorescencia tiñen ambas estructuras.

El eje central de la profilaxis y el tratamiento es trimetoprim-sulfametoxazol. En sujetos con SIDA se han utilizado fármacos alternativos, como pentamidina, trimetoprim-dapsona, clindamicina-primaquina atovaquona y trimetrexato.

Bibliografía

Anaissie El, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Chandler FW, Watts JC, editors: *Pathologíc diagnosis of fungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier.

Connor DH et al, editors: *Pathoiogy of infectious diseases,* Stamford, Conn., 1997, Appleton &Lange.

Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ: *Candida,* In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Gudlagson O et al: Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited, *Clin Infecí Dis* 37:1172-1177, 2003.

Pannuti CS et al: Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: A 9-year study, / *Clin Oncol* 9:1-5, 1991.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

George es un hombre de 45 años que se sometió a un alotrasplante de progenitores de médula ósea dentro del tratamiento de una leucemia aguda. El trasplante evolucionó bien y George recibió el alta después del prendimiento del injerto. Durante la intervención de trasplante, los médicos de George instauraron una pauta antifúngica con voriconazol como profilaxis de la aspergilosis, la cual había constituido un problema en el hospital durante los últimos años. Tras recibir el alta, George se recuperó bien y mantuvo la profilaxis antifúngica; sin embargo, en un visita clínica 140 días después del trasplante se observó que presentaba un exantema e incremento de los parámetros de la función hepática. Una semana después comenzó a presentar diarrea sanguinolenta, y su médico de cabecera consideró la posibilidad de un rechazo inverso. Se realizó una biopsia rectal que confirmó esta sospecha y se intensificó la pauta inmunosupresora, al igual que la dosis de voriconazol. Los signos y síntomas del rechazo inverso se mantuvieron y George hubo de ingresar de nuevo en el hospital. Se observó que se encontraba confuso, febril y disneico. Una radiografía de tórax reveló un infiltrado cuneiforme en el campo pulmonar inferior derecho y los estudios de la imagen de los senos mostraron una opacificación bilateral.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de este proceso?
2. ¿Qué patógenos (nicóticos consideraría en un sujeto inmunodeprimido sometido a un tratamiento profiláctico con voriconazol?
3. ¿Cómo elaboraría el diagnóstico?
4. ¿Qué pauta terapéutica instauraría?

Pfaller MA, Diekema DJ: Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: Concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergülusfumigatus,] Clin Microbiol* 42:4419-4431, 2004.

Pfaller MA, Diekema DJ: The role of sentinel surveillance of candidemia: Trends in species distribution and antifungal susceptibility,*f Clin Microbiol* 40:3551-3557, 2002:

Pfaller MA, Diekema DJ: Twelve years of fluconazole in clinical practice: Global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida, Clin Microbiol Infecí* 10 (Suppl. l):ll-23, 2004.

Pfaller MA, Wenzel RP: The epidemiology of fungal infections. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Pfaller MA et al: National surveillance of nosocomial blood stream infections due to *Candida albicans:* Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program, *Diagn Microbiol Infecí Dis* 31:327-332,1998.

Viviani MA, Tortorano AM, Ajello L: Cryptococcus. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Walsh TJ et al: Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus:* pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B, *J Infecí Dis* 188:305-319,2003.

Wey SB et al: Hospital acquired candidemia: Attributable mortality and excess length of stay, *Arch Iníern Med* 148:2642-2645,1988.

CAPÍTULO 76

Micosis e infecciones seudomicóticas de etiología atípica o desconocida

Hasta ahora hemos descrito los procesos mitóticos producidos por hongos relativamente bien caracterizados que pueden actuar como colonizadores, patógenos oportunistas o patógenos verdaderos. Aunque la clasificación taxonómica de muchos de estos microorganismos se ha reorganizado ligeramente con el paso del tiempo, todos ellos comparten las características del reino Hongos (véase capítulo 7). Una notable excepción a la afirmación anterior es *Pneumocystis jiroveci (carinii),* un microorganismo considerado anteriormente un protozoo y clasificado en la actualidad como un hongo de la clase Archiascomycetes de acuerdo con sus características moleculares (véanse capítulos 7 y 75). La imposibilidad de cultivar *P jiroveci* en medios artificiales ha complicado su caracterización y asignación a una categoría taxonómica correcta. Este capítulo describe varias infecciones consideradas tradiciónalmente procesos «seudomicóticos» por su presentación clínica e histopatológica aunque, de forma semejante a *P. jiroveci,* su clasificación ha entrañado ciertas dificultades debido a su incapacidad de proliferar en medios comerciales. Los indicios moleculares más recientes han indicado que un organismo considerado previamente un hongo *(Rhinosporidium seeberi)* constituye, en realidad, un parásito protista. También se incluyen dos infecciones por algas y una infección atípica debida al oomiceto *Pythium insídiosum.* Estas infecciones atípicas e infrecuentes se diagnostican mediante la detección de las estructuras características en el examen histopatológico. La tabla 76-1 enumera las infecciones, los agentes etiológicos y la morfología tisular típica.

Adiaspiromicosis

En el ser humano, la adiaspiromicosis constituye una infrecuente infección pulmonar de resolución espontánea producida por la inhalación de conidias asexuales del sáprobo edáfico *Emmonsia crescens* (conocido anteriormente como *Chrysosporiumparvum* var. *crescens).* Se denomina también haplomicosis o adiaspirosis.

MORFOLOGÍA

El hongo *Emmonsia crescens* crece en forma de moho en el cultivo a temperatura ambiente y en la naturaleza. Las aleurioconidias de pequeño tamaño (2 a 4 fim) se hallan en conidioforos que surgen a ángulos rectos de las hifas vegetativas. Cuando se incuban a 40 °C o se introducen en los pulmones, las conidias se transforman en adiaconidias esféricas, las cuales aumentan de tamaño cientos de veces sin mostrar indicios de replicación (como gemación o formación de endosporas).

Cuando ha finalizado el proceso de maduración, las adiaconidias son esférulas de pared gruesa y un diámetro comprendido entre 200 y 400 ^m (o más) (véase tabla 76-1; figura 76-1). Las paredes de la esférula son refringentes, su espesor es de 20 a 70 mn, y se componen de dos capas en la tinción con hematoxilina-eosina (H-E): una delgada capa externa eosinóñla que contiene fenestraciones periódicas y una ancha capa interna hialina formada principalmente por quitina (véase figura 76-1). Las paredes de las conidias se tiñen con metenamina argéntica de Gomori (GMS), ácido peryódico de Schiff (PAS) y las tinciones argénticas de Gridley, pero no con mucicarmina (tabla 76-2). En el tejido pulmonar humano, las adiaconidias suelen aparecer vacías, aunque muchas contienen pequeños glóbulos eosinófilos dispuestos a lo largo de la superficie interna de sus paredes (véase figura 76-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la adiaspiromicosis constituye una entidad infrecuente en el ser humano, la infección es prevalente en roedores en todo el mundo. De igual modo, el hongo es un microorganismo de vida libre en la naturaleza, en especial en

TABLA 76-1. Características morfológicas de las micosis e infecciones seudomicóticas de etiología atípica o desconocida

Enfermedad	Agente(s) etiológico(s)	Morfología típica en tejido	Reacción habitual del organismo anfitrión
Adiaspiromicosis	*Emmonsia crescens*	Grandes adiaconidias, diámetro de 200 a 400 mm con paredes gruesas (20-70 mm). Véase figura 76-1	Fibrosa/ fibrogranulomatosa y no caseificante
Clorelosis	Género *Chlorella* (algas verdes clorofílicas)	Microorganismos unicelulares endosporuladores redondos, diámetro de 4 a 15 m*m,* que contienen numerosos granulos citoplásmicos (cloroplastos). Lesiones de coloración verdosa. Véase figura 76-2	Piogranulomatosa
Lobomicosis	*Lacazia loboi (Loboa loboi)*	Levaduras de gemación esféricas, diámetro de 5 a 12 mm, que forman cadenas de células conectadas por estructuras tubuliformes; puede existir una gemación secundaria. Véase figura 76-3	Granulomatosa
Prototecosis	*Prototheca wkkerhamü, P. zopfii* (algas verdes aclorofílicas)	Esférulas esféricas, ovaladas o poliédricas, diámetro de 2 a 25 mm, que contienen entre 2 y 20 endosporas al finalizar su maduración. Véase figura 76-5	Variable; desde ausencia de reacción a reacción granulomatosa
Pltiosis insidiosa	*Pythium insidiosum* (no es un hongo verdadero; pertenece a la clase Oomycetes)	Hifas y cortos fragmentos de fufas que son hialinas, de pared delgada, con reducido número de tabiques, con ramificaciones irregulares, una anchura de 5 a 7 m*m,* y contornos no paralelos; angioinvasivas. Véase figura 76-6	Granulomatosa, necrosante, supurativa, arteritis
Rinosporidiosis	*Rhinosporidium seeberi* (parásito protista acuático del ciado Mesomycetozoa)	Esporangios de gran tamaño, diámetro de 100 a 350 m*m,* paredes delgadas (3-5 mm) que envuelven a numerosas endosporas; diámetro de 6 a 8 mm, con una distribución zonal. Véanse figuras 76-7 y 76-8	Inflamatoria crónica inespecífica o granulomatosa

Datos tomados de Chandier FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fangal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press; y Connor DH et al: *Pathology of infectious diseases,* vol II, Stamford, Conn., 1997, Appleton & Lange.

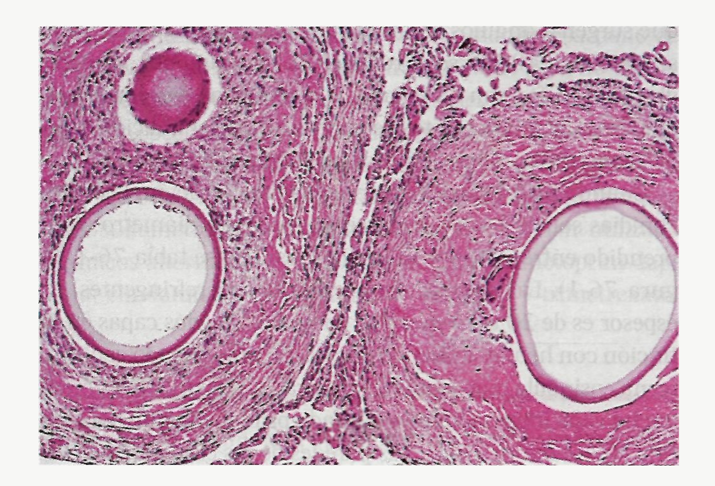


FIGURA 76-1. Adiaspiromicosis pulmonar. La tinción de hematoxilina-eosina (H-E) define tres capas en la pared de la adiaconidia. Cada una de ellas ha provocado una respuesta fibrogranulomatosa (H-E, aumento x40). (Tomado de Connor DH et al: *Pathology of infectious diseases,* vol II, Stamford, Conn., 1997, Appleton & Lange.)

las zonas de clima templado. Se ha referido la enfermedad humana en Francia, Checoslovaquia, Rusia, Honduras, Guatemala, Venezuela y Brasil. Los roedores pueden actuar como reservorio de la infección, aunque el hongo que causa la enfermedad en estos mamíferos, *E. parva* (anteriormente conocido como *C. parvum* var. *parvum)* rara vez infecta al ser humano. Es probable que la infección se produzca tras la inhalación de conidias micóticas transportadas por el aire procedentes de suelo contaminado.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Al igual que sucede en el caso de muchas otras micosis, casi todos los casos documentados de adiaspiromicosis han sido asintomáticos. La presencia de nodulos pulmonares se puede detectar en las pruebas radiológicas, de forma casual durante la autopsia o bien en muestras quirúrgicas de pulmón extirpadas por otros motivos.

Se han reconocido tres variantes de adiaspiromicosis humana: granuloma solitario, enfermedad granulomatosa localizada y enfermedad granulomatosa diseminada difusa. Los pacientes afectados por la forma granulomatosa diseminada de la adiaspiromicosis pulmonar pueden presentar fiebre, tos, y disnea progresiva debido a la compresión y desplazamiento de las vías respiratorias distales y el parénquima alveolar por los granulomas en proceso de expansión. El hongo no se replica en el pulmón, y no se ha descrito su diseminación a localizaciones extrapulmonares. La gravedad de la enfermedad parece depender del número de esporas inhaladas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la adiaspiromicosis se basa en el examen histopatológico del pulmón afectado y la identificación de

TABLA 76-2. Comparación de las características morfológicas de hongos y microorganismos semejantes a los hongos que aparecen como esférulas de gran tamaño en los tejidos

Característica	Microorganismos		
	Coccidioides immitís	***Rhinosporidium seeberi****	***Emmonsia crescens***[1]
Diámetro externo de la esférula (mrn)	20-200	10-350	200-400
Espesor de la pared de la esférula (mm)	1-2	3-5	20-70
Diámetro de las endosporas (mm)	2-5	6-10*	Ninguna
Pigmentación	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Hifas o artroconidias	Infrecuentes	Ninguna	Ninguna
Reacción del organismo anfitrión	**Granulomas necróticos**	**Pólipos mucosos con inflamación aguda y crónica**	**Granulomas fibróticos**
Crecimiento *in vitro*	+		±[5]
Reacciones en tinciones especiales			
GMS	+	+	+
PAS	+	+	+
Mucicarmina	-	+	

Datos tomados de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis offungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press.
GMS, metenamina argéntica de Gomori; PAS, ácido peryódico de Schiff.
*No es un hongo. Clasificado recientemente como parásito protista acuático del revestimiento Mesomycetozoa.
'Adiaconidias.
'Endosporas dispuestas en distribución zonal característica del patógeno. Las endosporas maduras contienen glóbulos eosinofíllcos inconfundibles.
[s]Crece en forma de moho en el medio de agar. No puede recuperarse de los tejidos.

las adiaconidias características. Cada adiaconidia se rodea de una respuesta granulo-matosa epitelioide y de células gigantes, la cual se engloba en una densa cápsula de tejido fibroso (véase figura 76-1). Todos los granulomas se encuentran en un estadio semejante de desarrollo, lo que refleja una exposición puntual sin replicación ulterior en el pulmón.

Las esférulas representadas por las adiaconidias no deben confundirse con las características de *Coccidioides immitis* ni *R. seeberi,* dos microorganismos que producen grandes esférulas en los tejidos (véase tabla 76-2). A diferencia de *C. immitis,* las adiaconidias de *Emmonsia crescens* son notablemente mayores, poseen una pared más gruesa y no contienen endosporas. Los esporangios de *R. seeberi* se distinguen por la zonación de las esporangiosporas y la presencia de glóbulos eosinofílicos inconfundibles en el interior de las esporangiosporas maduras (véase tabla 76-2). Ningún otro hongo con relevancia médica posee paredes tan gruesas como las de las adiaconidias de *E. crescens.* El cultivo del tejido infectado no es útil para el diagnóstico, ya que las adiaconidias no representan una forma replicativa del hongo.

TRATAMIENTO

La adiaspiromicosis pulmonar humana es una infección de resolución espontánea. No exige la administración de ningún tratamiento antifúngico específico.

Clorelosis

La clorelosis es una infección de humanos y animales producida por un alga verde unicelular perteneciente al género *Chlorella.* A diferencia del género *Prototheca,* los organismos del género *Chlorella* contienen cloroplastos que confieren una coloración verdosa característica a las lesiones de la clorelosis. La mayoría de las infecciones por este organismo se producen en ganado ovino y ganado bovino. Tan sólo se ha descrito una infección en el ser humano.

MORFOLOGÍA

Los organismos pertenecientes al género *Chlorella* son organismos unicelulares ovoides, esféricos o poligonales de diámetro comprendido entre 4 y 5 mm; se reproducen mediante endosporulación. Contienen numerosos cloroplastos verdes que se visualizan como granulos citoplásmicos. Los cloroplastos presentan granulos de almidón que se tiñen intensamente con las tinciones GMS, PAS y de Gridley. Las paredes celulares pueden presentar un contorno doble (figura 76-2; véase tabla 76-1). Las algas del género *Chlorella* se reproducen asexualmente mediante la septación interna y división del citoplasma, y producen hasta 20 células hija (esporangiosporas) en el interior del esporangio (célula progenitora). Al madurar, la pared externa del esporangio se rompe y libera las esporangiosporas, cada una de las cuales generará sus propias células hija.

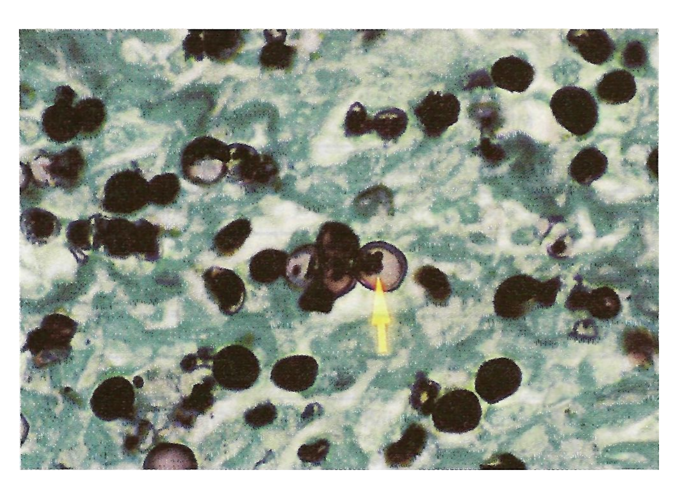


FIGURA 76-2. Imagen de *Chlorella* en la que se pueden observar los cloropiastos ¡ntracelulares y la pared celular de doble contorno (GMS, aumento x400). (Tomado de Connor DH et al: *Pathology ofinfectious (Si-seases,* vol II, Stamford, Conn., 1997, Appleton & Lange.)

FIGURA 76-3. *Lacazia loboi.* El hongo forma una única cadena; las células que la componen se unen entre sí por puentes tubuliformes. (Gridley, aumento x400). (Tomado de Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections,* Chicago, 1987, ASC Press. Copyright 1987, *American Society ofüinical Pathologists.)*

EPIDEMIOLOGÍA

El único caso de clorelosis descrito en el ser humano tuvo lugar en Nebraska (EE.UU.) como consecuencia de la exposición de una herida quirúrgica a agua fluvial. Las infecciones en animales domésticos (como ganado ovino y ganado bovino) y animales salvajes (como el castor) abarcan desde la afectación de ganglios linfáticos y órganos profundos hasta lesiones subcutáneas y cutáneas, supuestamente debido a la exposición a agua portadora del patógeno.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Como se ha indicado previamente, el único caso de clorelosis descrito en el ser humano se produjo a partir de una herida quirúrgica en proceso de cicatrización y contaminada con agua fluvial. En una fase posterior, la herida drenó un exudado amarillo-verdoso. La infección se curó mediante su desbridamiento quirúrgico repetido a lo largo de un período de 10 meses. En los animales, las lesiones recientes en hígado, ganglios linfáticos y tejido subcutáneo presentan una coloración verdosa en el examen macroscópico, y los frotis revelan la presencia de organismos que contienen granulos refringentes de color verde (cloropiastos).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las infecciones causadas por el género *Chlorella* se pueden diagnosticar mediante el cultivo y el examen histopatológico del tejido infectado. El organismo crece bien en casi todos los medios sólidos y produce colonias de color verde brillante. Las preparaciones en fresco del exudado de la herida o preparaciones de impronta del tejido infectado ponen de manifiesto la presencia de células endosporuladoras ovoides con granulos citoplásmicos verdosos característicos que representan cloropiastos. Las células se tiñen adecuadamente con las tinciones GMS y PAS, pero no con H-E. Los cloropiastos intracelulares permiten distinguir este género del género *Prototheca* histopatológicamente.

TRATAMIENTO

El tratamiento del único caso conocido de clorelosis en el ser humano consistió en el desbridamiento quirúrgico repetido, la irrigación con solución de Dakin y vendaje con gasa y retirada para drenaje y granulación. El tratamiento con anfotericina B combinado con la administración de tetraciclina ha demostrado su eficacia como tratamiento de la prototecosis y también podría resultar de utilidad en la clorelosis.

Lobomicosis

La lobomicosis es una micosis crónica de la piel producida por *Lacazia loboi* (denominada anteriormente *Loboa loboi).* La enfermedad se da principalmente en los climas tropicales de Sudamérica y Centroamérica. Las infecciones naturales se producen únicamente en el ser humano y delfines, aunque se ha reproducido en modelos experimentales con hámsteres y armadillos. El microorganismo no se ha cultivado *in vitro.*

MORFOLOGÍA

L. loboi presenta una morfología de esférica a ovalada y levaduriforme. Los hongos poseen un diámetro comprendido entre 6 y 12 cm, y una gruesa pared celular doble refringente. Se reproduce mediante gemación secuencial y generalmente forma cadenas de células conectadas por unos estrechos puentes tubuliformes (figura 76-3). Algunas células pueden

poseer una o dos yemas secundarias y confundirse con la forma de «timón de navegante» de *Paracoccidioides brasiliensis*. *L. loboi* suele ser un microorganismo intracelular, aunque se han descrito formas extracelulares.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad en el ser humano es endémica en las regiones tropicales de Sudamérica y se ha referido en las zonas central y occidental de Brasil, así como en Bolivia, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guayana, Guayana Francesa, México, Panamá, Perú, Surinam y Venezuela. Se han descrito casos aislados en Holanda, y recientemente se ha comunicado un único caso en EE.UU. en un sujeto que había visitado Venezuela.

Se cree que *L. loboi* constituye un saprofito edáfico o de la vegetación, y la lobomicosis predomina en las regiones tropicales con abundante vegetación, como la selva tropical húmeda del Amazonas. Se considera que la infección se contrae a través de un traumatismo cutáneo. No se ha identificado ningún reservorio en plantas.

Es probable que también exista un habitat acuático, ya que la lobomicosis afecta a delfines marinos y delfines de agua dulce. Se ha descrito la infección en delfines en Florida, la costa del estado de Tejas, la costa hispanofrancesa, la costa del sur de Brasil y el estuario del río Surinam. Se ha comunicado un caso de transmisión de un delfín a un ser humano, aunque no se dispone de indicios relativos a la transmisión entre seres humanos.

La lobomicosis se produce fundamentalmente en hombres o mujeres dedicados a actividades agrícolas o de desforestación. Los agricultores, mineros, cazadores y trabajadores del caucho presentan una incidencia más alta de la enfermedad. No se aprecia ninguna predilección racial y la lobomicosis afecta a todos los grupos de edades, con una edad máxima de inicio comprendida entre los 20 a 40 años.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La lobomicosis se caracteriza por la presencia de nodulos cutáneos de crecimiento lento y diversos tamaños y morfologías (figura 76-4). Las lesiones cutáneas son polimórficas y engloban desde máculas, pápulas, nodulos queloides y placas a lesiones verrugosas y ulceradas, todas las cuales pueden estar presentes en un solo paciente. La lesión nodular tipo queloide es la más frecuente. La enfermedad se caracteriza por un prolongado período de latencia de meses a años. El incremento del número y el tamaño de las lesiones también supone un proceso lento que evoluciona a lo largo de un período de 40 a 50 años. Las lesiones tienden a aparecer en áreas cutáneas que han sufrido un traumatismo, como la cara, las orejas, los brazos, las piernas y los pies. El cuadro no afecta a las membranas mucosas ni a los órganos internos. La autoinoculación puede provocar la diseminación cutánea local. Los pacientes están asintomáticos, con excepción de prurito ocasional, hiperestesia o anestesia de la región afectada. La enfermedad carece de manifestaciones sistémicas.



FIGURA 76-4. Múltiples lesiones de tipo queloide de la lobomicosis. (Tomado de Chandler FW, Watts JC: *Pathologicdiagnosis offungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press. Copyright 1987, *American Society ofüinical Pathologists.)*

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico se basa en la demostración de la presencia de las características células levaduriformes en el exudado de la lesión o en cortes tisulares. La biopsia pone de manifiesto un infiltrado granulomatoso disperso junto a un gran número de formas fúngicas en la dermis y el tejido subcutáneo. El granuloma se compone principalmente de células gigantes, macrófagos y células epitelioides. Los dos primeros tipos celulares contienen hongos fagocitados.

L. loboi se tiñe intensamente en las tinciones GMS y PAS. La tinción Ft-E revela la pared celular hialina de doble contorno y uno o más núcleos hematoxilinofílicos.

A pesar de que las lesiones típicas de la lobomicosis presentan una semejanza macroscópica con los queloides, estos últimos presentan una notable fibrosis a nivel microscópico, lo que no sucede en el caso de la lobomicosis. De igual modo, los queloides carecen de granulomas y elementos fúngicos. La morfología y el patrón de gemación de *L. loboi* son inconfundibles y no deben confundirse con los de *P brasiliensis* (como gemación múltiple, tamaño variable). *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (p. ej., ausencia de cadenas de células) o *Sporothrix schenckii* e *H. capsulatum* var. *capsulatum* (ambos microorganismos presentan un tamaño menor, de 2 a 8 (xm frente a 5 a 12 um). Estos últimos hongos son también capaces de crecer *in vitro*, mientras que nunca se ha logrado cultivar *L. loboi*.

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo consiste en la escisión quirúrgica de las lesiones localizadas. Por lo general, la enfermedad más di-

seminada recurre cuando se trata por vía quirúrgica y no responde al tratamiento antifúngico. En estos casos se ha utilizado clofacimina, aunque el tratamiento farmacológico de la lobomicosis no es aún satisfactorio.

Prototecosis

La prototecosis es una infección que afecta al ser humano y los animales causada por algas aclorofílicas pertenecientes al género *Prototheca.* Estos microorganismos pertenecen a la misma familia que las algas verdes del género *Chlorella.* Se sabe que dos especies, *Prototheca wickerhamii* y *Prototheca zopfil*, producen infecciones. Se han descrito tres formas de prototecosis en el ser humano: cutánea, bursitis olecraniana y diseminada.

MORFOLOGÍA

Las prototecas son microorganismos unicelulares de forma ovalada o esférica que se reproducen asexualmente mediante septación interna y división irregular en el interior de un esporangio hialino. Cada esporangio contiene entre 2 y 20 esporangiosporas dispuestas en una configuración de «mórula» (figura 76-5). La rotura del esporangio libera las esporangiosporas, las cuales darán lugar a formas endosporuladoras maduras. Las células miden entre 3 y 30 um de diámetro y se diferencian de las de *Chlorella* por la ausencia de cloroplastos. Las prototecas difieren de los hongos por la ausencia de glucosamina en sus paredes celulares. Las dos especies de *Prototheca* implicadas en la enfermedad en el ser humano presentan un tamaño distinto: *P. wickerhamii* mide entre 3 y 15 ¡im de diámetro, mientras que *P. zopfti* mide entre 7 y 30 um de diámetro. Ambas especies se tiñen fácilmente con las tinciones PAS, GMS y de Gridley (véase figura 76-5) y son grampositivas.

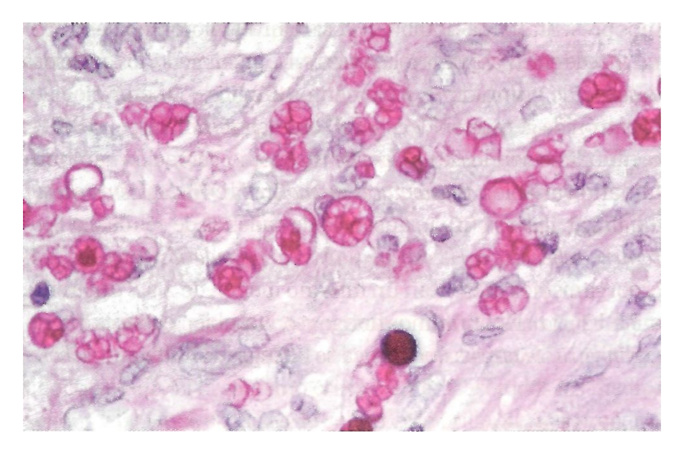


FIGURA 76-5. *Prototheca wickerhamii.* La tinción de PAS demuestra la presencia de algas unicelulares endosporuladoras. Se observa una estructura típica de «mórula» (aumento xlOOO).

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Prototheca* está formado por saprofitos ambientales ubicuos que se han aislado a partir de hierba, suelo, agua, y animales domésticos y salvajes. Se ha descrito la prototecosis humana en todos los continentes con excepción de la Antártida.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Al menos la mitad de los casos de prototecosis corresponde a infecciones cutáneas sencillas. En su mayoría, estas infecciones se dan en pacientes inmunodeprimidos debido a un tratamiento inmunosupresor, SIDA, desnutrición, renopatía o hepatopatía, cáncer, o trastornos autoinmunes. Las lesiones suelen aparecer en áreas expuestas a una implantación traumática y cursan de forma indolente con nodulos, pápulas o una erupción eczematoide.

Los sujetos que desarrollan bursitis oleocraniana no suelen estar inmunodeprimidos, aunque suelen referir algún tipo de traumatismo penetrante o no penetrante en el codo afectado. Habitualmente, los signos y los síntomas de bursitis oleocraniana aparecen varias semanas después del traumatismo e incluyen una leve induración de la bolsa acompañada de dolor a la palpación, eritema y producción de un volumen variable de líquido serosanguinolento.

La prototecosis diseminada constituye una entidad infrecuente, si bien se ha descrito en individuos sin ningún trastorno inmunitario conocido. Un paciente aquejado de prototecosis visceral presentó dolor abdominal y unos resultados anómalos en los estudios de la función hepática, los cuales se atribuyeron inicialmente a colangitis. El sujeto mostraba varios nodulos perifonéales que remedaban una neoplasia metastásica, aunque en realidad constituían una manifestación de la prototecosis. Otro paciente acudió a consulta con lesiones prototecales en la frente y la nariz.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las especies de *Prototheca* crecen con facilidad en un gran número de medios sólidos a una temperatura comprendida entre 30 °C y 37 °C. Las colonias son levaduriformes, de color blanquecino, y consistencia y aspecto cremoso. La tinción con azul algodón de lactofenol de una preparación húmeda del material de cultivo muestra los esporangios y esporangiosporas características. Los microorganismos son bastante activos desde el punto de vista metabólico y se pueden identificar a nivel de especie mediante alguno de los paneles comercializados de identificación de levaduras por su perfil de asimilación de hidratos de carbono.

En el examen histopatológico del tejido infectado, el género *Prototheca* aparece en forma de esporangiosporas cuneiformes dispuestas en una organización radial o de «mórula» en el interior del esporangio (véase figura 76-5). Los microorganismos se visualizan mejor por medio de tinciones utilizadas para

detectar la presencia de hongos en muestras tisulares: los métodos GMS, PAS y de Gridley. Además de las diferencias de tamaño descritas anteriormente, las dos especies de *Prototheca* se diferencian en que *P wickerhamíí* tiende a formar formas de mórula muy simétricas que son infrecuentes en el caso de *P. zopftl,* y esta última especie muestra un número mayor de divisiones internas aleatorias. La respuesta inflamatoria observada en la prototecosis es fundamentalmente granulomatosa.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la bursitis oleocraniana suele implicar la realización de una bursectomía. El drenaje repetido no es eficaz, aunque su combinación con la instilación local de anfotericina B ha obtenido resultados curativos en un paciente. El tratamiento de la prototecosis cutánea con diversos agentes antibacterianos, antifúngicos y antiprotozoicos tópicos y sistémicos no ha obtenido resultados satisfactorios. La escisión local combinada con anfotericina B tópica, tetraciclina sistémica y ketoconazol sistémico ha demostrado su utilidad a pesar de la hepatotoxicidad relacionada con este último compuesto. La prototecosis diseminada se ha tratado por medio de agentes antifúngicos sistémicos; se han administrado anfotericina B y ketoconazol.

Infección por *Phytium insidiosum*

La pitiosis insidiosa es una infección «seudomicótica» del ser humano y los animales causada por el oomiceto *Pythium insidiosum. A* pesar de su clasificación como un hongo acuático, este microorganismo no constituye un hongo verdadero. Pertenece al reino Stramenopila, tipo Oomycota, clase Oomycetes y familia Pythiaceae. En el ser humano, la pitiosis es un proceso vascular cutáneo y subcutáneo caracterizado por la aparición de lesiones granulomatosas de rápido desarrollo que originan una insuficiencia arterial progresiva, isquemia tisular, aneurismas y, en algunos casos, la muerte. En los animales (como gatos, perros, caballos y ganado bovino) es una infección ósea, subcutánea o pulmonar. Los perros y los caballos también pueden contraer una infección intestinal.

MORFOLOGÍA

P. insidiosum crece en forma de colonias con hifas vegetativas sumergidas e hifas aéreas cortas en medios sólidos de cultivo. Este microorganismo es un patógeno vegetal, por lo que requiere cultivos líquidos que contengan hojas adecuadas para producir zoosporangios y zoosporas *in vitro.* En la naturaleza, genera zoosporas biflageladas que se unen a y penetran en las hojas de diversas gramíneas y azucenas acuáticas. Las zoosporas presentan un fuerte tropismo por la piel y el cabello, así como por azucenas acuáticas y hojas de gramíneas. Al entrar en contacto con tejido dañado, estas zoosporas se enquistan, forman tubos germinales que producen hifas y causan una enfermedad invasiva.



FIGURA 76-6. Invasión de una pared arterial por *Pythium insidiosum.* Las hifas y los fragmentos de hifas con escasos tabiques y teñidas débilmente remedan a las características de los cigomicetos (GMS, aumento x160). (Tomado de Connor DH et al: *Pathology of infectious diseases,* vol II, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

En el tejido, *P. insidiosum* se desarrolla en forma de hifas, o fragmentos de ellas, hialinos con un reducido número de tabiques y una delgada pared, que se ramifican de manera infrecuente. Las hifas tienen una anchura comprendida entre 5 y 7 (im y contornos no paralelos que remedan superficialmente los característicos de los cigomicetos (figura 76-6). Al igual que estos, *P. insidiosum* es una especie angioinvasiva y se tiñe mal con GMS y otras tinciones especiales para hongos.

EPIDEMIOLOGÍA

P insidiosum se desarrolla en ambientes acuáticos a húmedos en regiones húmedas a subtropicales. Se han descrito casos de esta entidad en Australia, Costa Rica, EE.UU., India, Japón, Nueva Guinea y Tailandia.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La enfermedad humana por *P. insidiosum* ha afectado a sujetos aquejados de talasemia que presentaron pitiosis en las extremidades inferiores. El proceso patológico se distinguía por la isquemia progresiva de dichas extremidades, necrosis, trombosis de las arterias principales debido a la invasión fúngica, gangrena, formación de aneurismas y, en última instancia, hemorragia fatal. Entre otras formas menos graves de la enfermedad se encuentra la queratitis y las infecciones cutáneas localizadas con posterioridad a una lesión.

En los caballos, la pitiosis cursa con inflamación localizada de las extremidades inferiores y el abdomen inferior con núcleos necróticos. También son frecuentes la arteritis septicémica, la osteítis y la tenosinovitis.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El microorganismo se aisla de muestras clínicas recientes sembradas en un medio micológico, como agar glucosa de Sabouraud. La demostración de la presencia de las zooesporas biflageladas puede lograrse mediante cultivos líquidos con cebos de gramíneas o azucenas incubados a 37 °C durante una hora.

El examen histopatológico del tejido infectado revela la existencia de arteritis necrosante y trombosis. Se observa la invasión vascular por tufas con ramificaciones irregulares y tabiques en un número reducido (véase figura 76-6). La reacción inflamatoria perivascular aguda se sustituye finalmente por granulomas que contienen hifas dispersas y fragmentos de estas. En el ser humano, se debe diferenciar la pitiosis insidiosa de la cigomicosis cutánea y subcutánea, la esporotricosis, los micetomas y las neoplasias malignas.

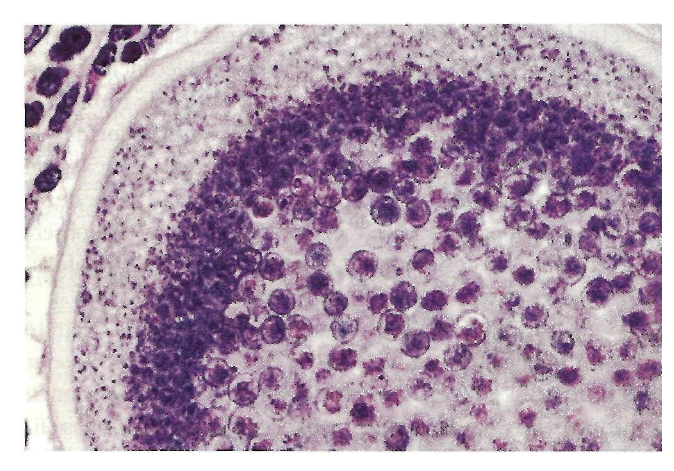


FIGURA 76-7. Esporangio maduro de *Rhinosporidium seeberí* en el que puede apreciarse la distribución zonal de las esporangiosporas inmaduras, en proceso de maduración, y maduras (H-E, aumento x480). (Tomado de Connor DH et al: *Pathology of infectious diseases* vol II, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico de la pitiosis insidiosa no suele ser eficaz, aunque se ha empleado yoduro de potasio para tratar las infecciones cutáneas. El desbridamiento quirúrgico y la escisión del tejido infectado han obtenido unos resultados relativamente satisfactorios. Se han publicado algunos indicios que señalan que los azoles con actividad antifúngica, como fluconazol, ketoconazol y miconazol, poseen actividad *in vitro* frente a este microorganismo.

Rinosporidiosis

La rinosporidiosis es una enfermedad granulomatosa propia del ser humano y algunos animales que se caracteriza por la aparición de pólipos que afectan primariamente la nasofaringe y la conjuntiva ocular de los individuos infectados. La enfermedad se debe a *R. seeberí*, un microorganismo cuya historia taxonómica es confusa. Se ha considerado un protozoo, un hongo y, más recientemente, se ha incluido en un nuevo ciado de parásitos protistas acuáticos, los Mesomycetozoa. Esta nueva clasificación se basa en el análisis de secuencias del ADN de la subunidad pequeña 18S del ribosoma (ADNr) del microorganismo, ya que no crece en medios sintéticos. Este análisis ha ubicado a *R, seeberi* en los Mesomycetozoa (previamente DRIP: *Dermocystidium*, agente de la roseta, *Ichthyophonus* y *Psorospermium)*, un ciado de parásitos de peces que forma una rama próxima a la separación entre animales y hongos en el árbol evolutivo.

MORFOLOGÍA

Dado que *R. seeberi* no crece en los medios artificiales, sus descripciones morfológicas se basan exclusivamente en su aspecto en el tejido infectado. Se han observado dos formas de *R. seeberi:* la forma esférica de gran tamaño, o esporangio, y el trofocito de menor tamaño. Se considera que el esporangio constituye la forma madura del microorganismo; su diámetro mide entre 100 y 350 ¡im. Su pared tiene un espesor comprendido entre 3 y 5 |im, y se compone de una capa hialina interna y una delgada capa eosinofílica externa. El esporangio contiene abundantes esporangiosporas (endosporas) dispuestas en una formación zonal característica, de modo que las esporangiosporas pequeñas, inmaduras, uninucleadas y aplanadas (1 u,m-2jim) configuran una masa semilunar en la periferia de una pared del esporangiosporo, mientras que las grandes esporangiosporas ya maduras y en proceso de maduración se organizan de forma secuencial hacia el centro (figura 76-7). Las esporangiosporas maduras tienen un diámetro de 5 a 10 \xm y contienen un gran número de glóbulos citoplásmicos inmaduros. Esta organización zonal de las esporangiosporas inmaduras, en proceso de maduración y completamente maduras es diagnóstica de este patógeno y lo distingue de otros microorganismos endosporuladores esféricos en el tejido (véase tabla 76-2).

Se considera que los trofocitos se desarrollan directamente a partir de las esporangiosporas liberadas por el esporangio. Los trofocitos presentan un diámetro comprendido entre 10 y 100 \im, y poseen paredes eosinófilas refringentes (de 2 a 3 jim de espesor), un citoplasma granular y un núcleo redondeado pálido con nucléolos prominentes. Llegado el momento, los trofocitos se hipertrofian y transforman en esporangios maduros a través de un proceso de endosporulación.

Las paredes de los esporangios y las esporangiosporas se tiñen con las tinciones GMS y PAS. Además, las paredes de estas últimas y la pared interna del esporangio se tiñen con la tinción de mucicarmina (figura 76-8 y tabla 76-2).

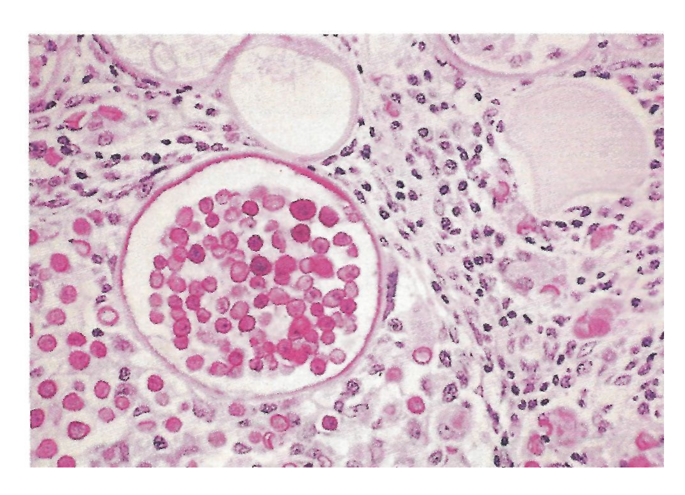


FIGURA 76-8. Esporangio maduro de R. *seeberí.* Las paredes de las esporanglosporas maduras son carminofílicas. (Mucicarmina de Mayer, aumento xlOO). (Tomado de Connor DH et al: *Pathologyofinfectious diseases,* vol II, Stamford, Conn., 1997, Appleton & Lange.)

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente un 90% de los casos conocidos de rinosporidiosis se registra en la India y Sri Lanka. La enfermedad también se da en el continente americano, Europa y África. Se desconoce cuáles son el habitat natural y la amplitud de la distribución de *R. seeberí* en la naturaleza. La enfermedad afecta principalmente a hombres jóvenes (de 20 a 40 años de edad) y parece asociarse a ambientes rurales y acuáticos. Los datos disponibles no indican que se trate de un proceso contagioso.

ENFERMEDAD CLÍNICA

La rinosporidiosis se manifiesta con masas polipoides o semejantes a tumores de crecimiento lento localizadas generalmente en la mucosa nasal o la conjuntiva. Las lesiones también afectan a los senos paranasales, la laringe y los genitales externos. La diseminación secundaria a la piel circundante parece deberse a la autoinoculación asociada al rascado. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad es localizada con síntomas de obstrucción nasal y complicaciones hemorrágicas derivadas de la formación de pólipos. Se ha descrito la diseminación sistémica limitada, si bien es muy infrecuente.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la rinosporidiosis se basa en el examen histopatológico del tejido afectado. El aspecto inconfundible de los trofocitos y los esporangios en los cortes de rutina teñidos con H-E tiene utilidad diagnóstica (véase figura 76-7). Aunque otros microorganismos que forman esférulas de gran tamaño al desarrollarse en tejido pueden confundirse con *R. seeberí,* se diferencian con facilidad de este último por la identidad del tejido afectado y las características morfológicas y de tinción de la esférula y las endosporas (véase tabla 76-2).

El único tratamiento posible consiste en la escisión quirúrgica de las lesiones. Las recidivas son frecuentes, en especial en localizaciones mucosas como la bucofaringe y los paranasales, en los que resulta complejo lograr una escisión completa.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Jim es un exfumador de 50 años de edad que acudió a su médico de cabecera para someterse a una revisión anual. Durante la misma se realizó una radiografía de tórax que puso de manifiesto la presencia de un nódulo en el lóbulo superior izquierdo del pulmón. Debido a su edad y a los antecedentes de tabaquismo, Jim se sometió a una toracotomfa y se extirpó el nodulo. El estudio anatomopatológico reveló la presencia de fibrosis y varias estructuras esféricas de gran tamaño sin apreciar ningún indicio de cáncer.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de un nodulo pulmonar solitario?
2. Describa cómo pueden diferenciarse la esférulas de *Rhinosporídium seeberí* de las de *Coccidioides immitis* y *Emmonsia crescens.*
3. Describa el proceso patológico de la adiaspiromicosis.
4. ¿Cuál de los agentes enumerados a continuación se puede identificar mediante los paneles de identificación de levaduras comercializados actualmente?
   a. *Lacazia loboi.*
   b. *Pythium insidiosum.*
   c. *Rhinosporídium seeberí.*
   d. *Prototheca wickerhamii.*
5. ¿En qué se diferencian entre sí la clorelosis y la prototecosis? ¿En qué se parecen?

Bibliografía

Burns RA et al: Report of the first human case of lobomycosis in the United States, / *Clin Microbiol* 3 8:128 3-128 5, 2000.

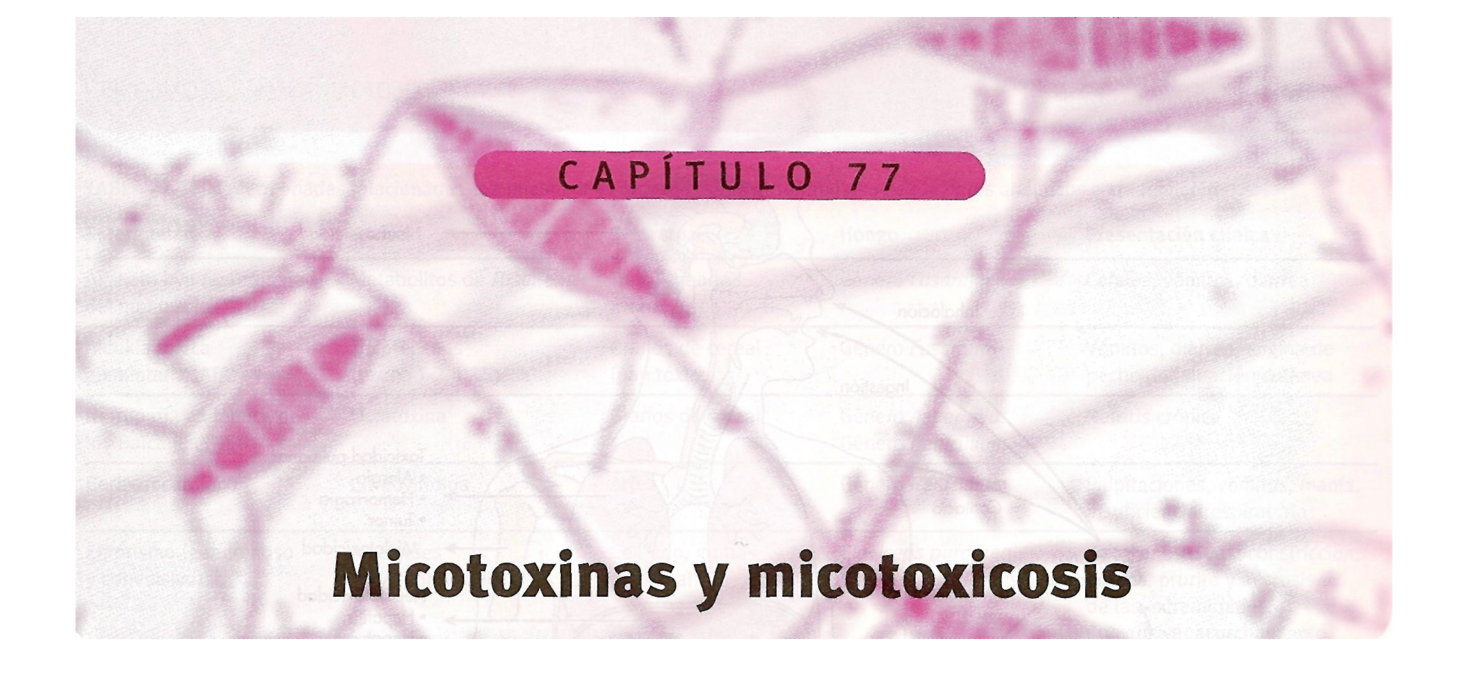
Chandler FW, Watts JC: *Pathologic diagnosis of fungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press.

Connor DH, et al: *Pathology of infectious diseases,* vol II, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.

Fredericks DN et al: *Rhinosporídium seeberí:* A human pathogen from a novel group of aquatic protistan parasites, *Emerg Infecí Dis* 6:273-282, 2000.

Herr RA et al: Phylogenetic analysis of *Rhinosporídium seeberí's* 18S small-subunit ribosomal DNA groups this pathogen among members of the protoctistan Mesomycetozoa clade, / Cün Microbio/37:2750-2754,1999.

Taborda PR et al: *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis, / Clin *Microbiol* 37:2031-2033, 1999.



Micotoxinas y micotoxicosis

Además de actuar como patógenos oportunistas, los hongos filamentosos pueden producir toxinas que se han implicado en diversas enfermedades y síndromes clínicos en el ser humano y los animales. Estas micotoxinas son metabolitos micóticos secundarios que originan enfermedades, conocidas de forma global como micotoxicosis, tras la ingestión, la inhalación o el contacto directo con la toxina (figura 77-1). Las micotoxicosis pueden manifestarse como un proceso agudo o crónico que comprende desde la muerte rápida hasta la formación de un tumor. En este sentido, las micotoxicosis son análogas a los trastornos causados por otros «compuestos tóxicos», como los pesticidas o los residuos de metales pesados. Los síntomas iniciales y la gravedad de una micotoxicosis dependen del tipo de micotoxina, la cantidad y duración de la exposición, la vía de exposición, y la edad, el sexo y el estado de la persona expuesta. Asimismo, algunos otros factores, como la desnutrición, el consumo abusivo de alcohol, la coexistencia de una enfermedad infecciosa y la exposición a otras toxinas pueden actuar de manera sinérgica para exacerbar el efecto y la gravedad de la intoxicación por una micotoxina.

Existen más de 100 hongos productores de toxinas y hasta ahora se han identificado más 300 compuestos como micotoxinas. Sin embargo, no se ha determinado el número de personas afectadas por las distintas micotoxicosis. La mayoría de las intoxicaciones por micotoxinas es consecuencia de la ingestión de alimentos contaminados. La presencia de micotoxinas en los alimentos suele deberse a la contaminación previa a la cosecha por hongos toxigénicos que subsisten como patógenos vegetales. Por otra parte, algunos insectos o la humedad pueden dañar el grano almacenado y crear una vía de acceso de hongos toxigénicos presentes en el entorno del lugar de almacenamiento. Las micotoxinas son más frecuentes en los países en vías de desarrollo en los que los métodos de manipulación y almacenamiento de alimentos son inadecuados, la desnutrición es prevalente y son escasas las normas promulgadas para proteger a las poblaciones expuestas.

Algunas micotoxinas son dermonecróticas y el contacto cutáneo o mucoso con sustratos infectados por el hongo filamentoso puede producir la enfermedad. De igual modo, la inhalación de toxinas presentes en esporas constituye una señalada forma de exposición. Aparte del tratamiento complementario, no se dispone de apenas ningún tratamiento para la exposición a micotoxinas. Afortunadamente, las micotoxicosis no se transmiten de una persona a otra.

La elaboración de micotoxinas desempeña una función en el origen o la exacerbación de la enfermedad producida por los fitopatógenos micóticos. Aunque las micotoxinas pueden originar intoxicaciones en el ser humano y algunas pueden poseer propiedades ínmunosupresoras de gran intensidad, no existen apenas datos acerca de un efecto potenciador de la capacidad de proliferación y producción de enfermedad en anfitriones vertebrados por parte del hongo. Los hongos, como *AspergUlus fumigatus*, que actúan como destacados patógenos oportunistas y son capaces de producir gliotoxinas (inhibidores de la activación y proliferación de linfocitos T) no acostumbran a generar estas toxinas en cantidad suficiente durante la evolución de la enfermedad humana como para influir en el proceso patológico. Los hongos oportunistas han de ser capaces de desarrollarse a la temperatura del cuerpo humano (3 7 °C) para producir una enfermedad, mientras que la temperatura óptima para la biosíntesis de la mayoría de las micotoxinas es notablemente menor (20 °C a 30 °C). Por estos y otros motivos, no se ha definido adecuadamente la importancia de la exposición a micotoxinas durante la evolución de una micosis por hongo toxigénico.

En este capítulo se describen las micotoxinas implicadas en la enfermedad en el ser humano y los metabolitos producidos por hongos filamentosos que pueden asociarse a alimentos humanos o ambientes residenciales/laborales. A pesar de constituir una forma de micotoxicosis, la intoxicación por setas no se incluye en este capítulo. La tabla 77-1 ofrece un listado de las micotoxicosis en las que existen indicios considerables sobre la participación de una micotoxina específica.

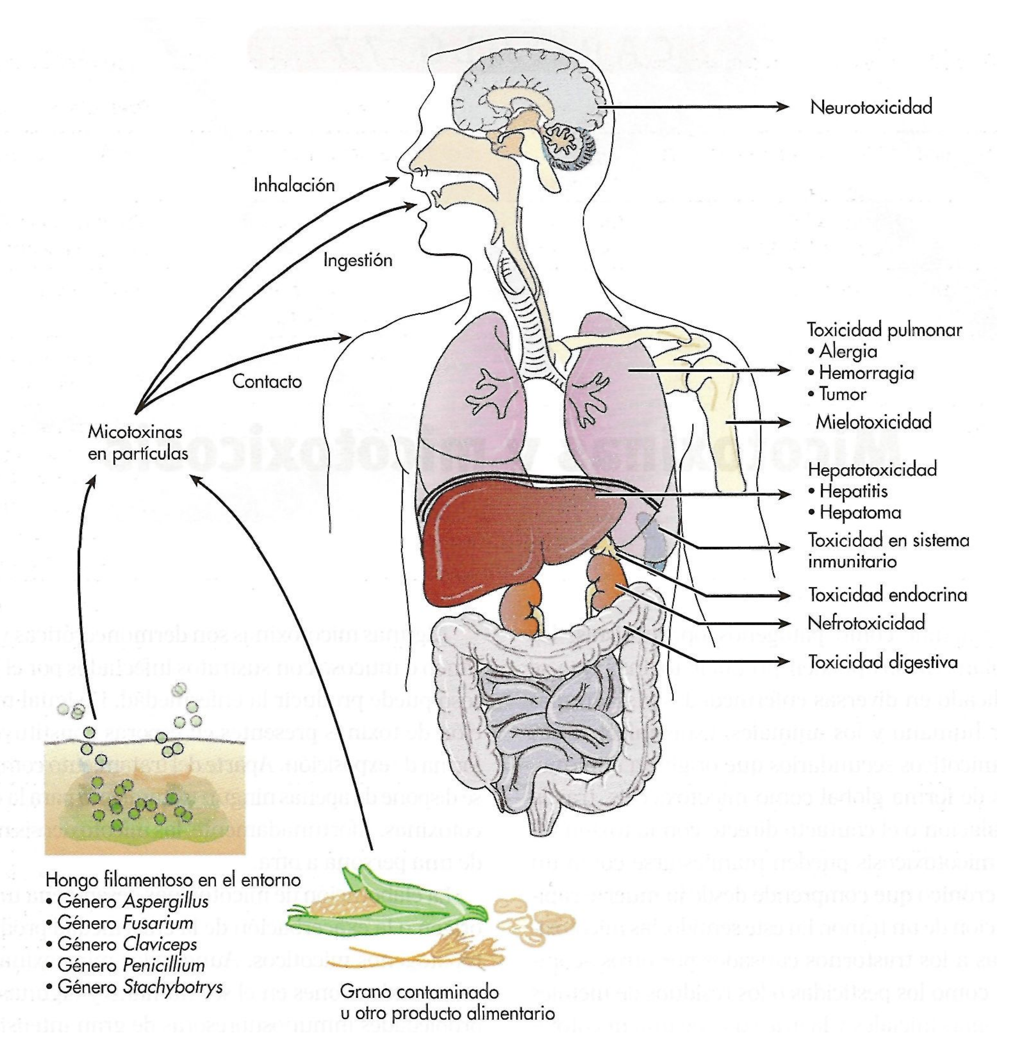


FIGURA 77-1. Diversas exposiciones e influencias de las micotoxinas. (Adaptado de Richard JL: Mycotoxins and human disease. In Anaissie EJ, IVlcGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycotogy,* New York, 2003, Churchill Livingstone.)

Aflatoxinas

Las alfatoxinas son un grupo de compuestos producidos principalmente por Aspergillus flavus y *Aspergillus parasiticus,* aunque muchas otras especies de este género fabrican también estas moléculas. *A. flavus* es la especie productora de aflatoxinas que aparece con una mayor frecuencia en la actividad agrícola y puede producir hasta 10^6 mg/kg. Las materias primas afectadas más a menudo en EE.UU. son el maíz, la semilla de algodón, los cacahuetes y algunos frutos secos de árbol. La aflatoxina Bj es el carcinógeno natural más potente conocido y representa la principal aflatoxina producida por las cepas toxigénicas; no obstante, se han descrito más de una docena de aflatoxinas.

Las aflatoxinas son compuestos tóxicos y carcinógenos para el ser humano y los animales. La aflatoxicosis aguda provoca la muerte, mientras que la aflatoxicosis crónica conlleva alteraciones patológicas más prolongadas, como el cáncer y la inmunosupresión. El hígado constituye el principal órgano diana, y se ha demostrado la afectación hepática en roedores, aves de corral y primates no homínidos tras la ingestión de aflatoxina Bj. La aflatoxicosis aguda se ha manifestado como hepatitis aguda en el ser humano. En 1974 se registró un brote de hepatitis en India en el que murieron 100 personas después de haber consumido maíz con unos niveles extremadamente altos de contaminación por aflatoxinas. Se detectaron unas concentraciones elevadas de aflatoxina Bi en los hígados de los sujetos fallecidos.

Se ha propuesto que el cuasiorcor, una enfermedad de desnutrición grave, y el síndrome de Reye, caracterizado por la encefalopatía y degeneración adiposa de las visceras, serian dos formas de aflatoxicosis pediátrica. Se ha detectado la presencia de aflatoxinas en el hígado de niños aquejados de cuasiorcor y en pacientes con síndrome de Reye, aunque no se ha establecido ninguna relación etiológica de peso entre la exposición a aflatoxinas y estos trastornos.

La exposición crónica de bajo nivel a las aflatoxinas en los productos alimentarios constituye un factor de riesgo de he-

TABLA 77-1. Enfermedades relacionadas con micotoxinas que afectarían al ser humano según datos analíticos o epidemiológicos

Enfermedad	Toxina	Sustrato	Hongo	Presentación clínica
Akakabi-byo (enfermedad del moho rojo)	Metabolitos de *Fusarium*	Trigo, cebada, avena, arroz	Género *Fusarium*	Cefalea, vómitos, diarrea
Aleukia tóxica alimentaria (ATA)	Tricotecenos (toxina T-2, DAS)	Granos de cereal (pan tóxico)	Género *Fusarium*	Vómitos, diarrea, angina de pecho, inflamación cutánea
Nefropatía endémica de los Balcanes (NEB)	Ocratoxina	Granos de cereal	Género *Aspergillus* Género *Penicillium*	Nefritis crónica
Beriberi cardíaco	Citreoviridina	Arroz	Género *Penicillium*	Palpitaciones, vómitos, manía, insuficiencia respiratoria
Ergotismo (gangrenoso y convulsivo)	Alcaloides del cornezuelo	Centeno, granos de cereal	*Claviceps purpurea* *Claviceps fusiformis*	Gangrenosa: vasoconstricción, edema, prurito y necrosis de las extremidades. Convulsiva: acorchamiento, hormigueo, prurito, calambres convulsiones, alucinaciones
Cáncer de esófago	Fumonisinas	Maíz	*Fusarium moniliforme*	Disfagia, dolor, hemorragia
Hepatitis y cáncer hepático	Aflatoxinas	Granos de cereal, cacahuetes	*Aspergillus flavus* *A. parasiticus*	Hepatitis aguda y crónica, insuficiencia hepática
Intoxicación de Kodua	Ácido ciclopiazónico	Mijo	Género *Penicillium* Género *Aspergillus*	Somnolencia, temblor, sensación de mareo
Intoxicación de caña de azúcar enmohecida	Ácido 3-nitropropiónico	Caña de azúcar	Género *Arthrínium*	Distonia, convulsiones, espasmos carpopedales, coma
Onyalai	Metabolitos de *Fusarium*	Mijo	Género *Fusarium*	Trombocitopenia, púrpura
Micotoxicosis por *Stachybotrys*	Tricotecenos (toxina T-2, DAS)	Heno, granos de cereal, forraje (contacto cutáneo, inhalación de polvo de heno)	Géneros *Stachybotrys, Fusarium, Myrothecium, Trichoderma, Cephalosporium*	Temblor, pérdida de visión, dermonecrosis, hemorragia digestiva (caballo y ganado vacuno), inflamación nasal, dermatitis, cefalea, fatiga, síntomas respiratorios (ser humano), hemorragia pulmonar idiopática del lactante (?)
Enfermedad del arroz amarillo	Citrinina	Trigo, avena, cebada, arroz	Género *Penicillium* Género *Aspergillus*	Nefropatía

Tomado de Kuhn DM, Ghannoum MA: Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum:* Infectious disease perspective, *Clin Microbiol Rev* 16:144-172,2003; Richard JL: Mycotoxins and human disease. In Anaissie E), McGinnis MR, Pfailer MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone; Bennett JW, Klich M: Mycotoxins, *Clin Microbiol Rev* 16:497-516, 2003.

patocarcinoma celular. Se ha demostrado a nivel experimental que dicha exposición produce cáncer en numerosas especies de animales. El hepatocarcinoma celular es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en Asia y África, y varios estudios epidemiológicos han señalado que el aumento de la ingestión de aflatoxinas se relaciona con un incremento del riesgo.

La vía principal de exposición a aflatoxinas en el ser humano es el consumo de alimentos contaminados, como cacahuetes y granos de cereal. Las aflatoxinas se pueden transportar en partículas aerosolizadas y se han detectado en el aire cercano a granjas contaminadas y en el polvo. La aflatoxina actúa como un carcinógeno pulmonar en los modelos de experimentación animal; sin embargo, los indicios relativos al desarrollo de cáncer como consecuencia de la exposición a aflatoxinas transportadas por el aire son poco consistentes.

Se cree que el mecanismo de carcinogenia inducida por aflatoxinas implica la promoción de la formación de tumores o la progresión de este proceso. Algunos datos publicados indican la participación de la aflatoxina en la activación de protooncogenes *(C-myc*, C-Ha-ras, Ki-ras, y N-ras) y también pueden causar mutaciones en el gen supresor de tumores p53. La exposición a aflatoxinas y las mutaciones en el gen p53 han presentado una estrecha relación en algunos estudios epidemiológicos realizados en África y China. Concretamen-

te, la aflatoxina se ha relacionado con una mutación en el gen 53 en la que se produce una transversión G a T en el codón 249. Esta mutación constituye el primer ejemplo de un biomarcador «específico de un carcinógeno» que se mantiene en el tejido humano. Este biomarcador se ha utilizado en algunos estudios epidemiológicos que pretendían determinar la relación existente entre las aflatoxinas y el cáncer hepático y demostrar que ciertos cofactores, como la infección por el virus de la hepatitis B, incrementan notablemente el riesgo de padecer un cáncer hepatocelular.

La exposición significativa a aflatoxinas es poco frecuente en los sujetos que residen en países desarrollados que cuentan con cantidades suficientes de alimentos y normas promulgadas para controlar la concentración de aflatoxina en los mismos. En particular, las tasas de incidencia del cáncer de hígado son entre 2 y 10 veces mayores en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados. La ingestión de aflatoxinas puede ser rutinaria en los países con recursos alimentarios limitados y posibles hambrunas, o en los que no se ha introducido o aplicado normativa pertinente.

Citrinina

Diversas especies pertenecientes a los géneros *Penicillium y Aspergillus* producen citrinina, entre ellas algunas especies productoras de queso *(Penicillium camemberti)* y sake *(Aspergillus oryzae).* La citrinina actúa como una potente nefrotoxina en todas las especies animales estudiadas hasta ahora y se ha asociado a la enfermedad del arroz amarillo (véase tabla 77-1). Puede actuar de manera sinérgica con otra nefrotoxina, la ocratoxina A. La citrinina se asocia con regularidad a alimentos del ser humano, como el trigo, la avena, el centeno, el maíz, la cebada y el arroz; sin embargo, se desconoce su importancia como causa de enfermedad en el ser humano.

Alcaloides del cornezuelo

Los alcaloides del cornezuelo conforman una familia de compuestos derivados de un anillo tetracíclico de ergotina. Los alcaloides del cornezuelo comparten la estructura del ácido lisérgico y la molécula alucinógena dietilamida de ácido lisérgico (LSD) se descubrió como consecuencia de la investigación sobre estos compuestos.

En el interior de los esclerocios, o cornezuelos, de algunos hongos pertenecientes al género *Claviceps* que actúan como patógenos en gramíneas se producen mezclas de estos alcaloides. Los cornezuelos son masas endurecidas de tejido micótico (esclerocios) que se desarrollan cuando el hongo invade el florete y sustituye el grano del trigo, la cebada o el centeno. Los cornezuelos se ingieren cuando el grano contaminado se utiliza para elaborar pan o cereales. Se cree que las dos formas de ergotismo, convulsiva y gangrenosa (véase tabla 77-1) aparecen como consecuencia de los distintos mecanismos de acción de los diversos alcaloides generados por las diferentes especies de *Claviceps.* La variante gangrenosa, la cual se caracteriza por la vasoconstricción periférica y necrosis de las extremidades distales, se asocia fundamentalmente a la ingestión de trigo y centeno contaminado con *Claviceps purpurea* que contienen alcaloides del grupo de la ergotamina. La forma gangrenosa del ergotismo se asocia a edema, prurito y sensaciones que abarcan desde escozor hasta mialgias intensas, además de isquemia y necrosis tisulares.

El ergotismo convulsivo se ha relacionado con la ingestión de mijo contaminado con *C. fusiformis.* El ergotismo neurológico o convulsivo se caracteriza por la presencia de espasmos musculares, convulsiones y alucinaciones. El cornezuelo del mijo perlado implicado en un brote de ergotismo convulsivo que tuvo lugar en India en 1974 contenía alcaloides de la davina.

Al parecer, las distintas especies del género *Claviceps* producen diferentes alcaloides, aunque es probable que el sustrato influya en la composición de los metabolitos secundarios. A pesar de la eliminación casi total del ergotismo como enfermedad humana debido a la introducción de métodos modernos de limpieza de granos de cereal, esta entidad constituye aún un señalado problema veterinario. Los animales con mayor riesgo de padecer la enfermedad son el ganado vacuno, el ganado porcino, el ganado ovino y las aves de corral. Entre los síntomas clínicos de ergotismo en estos animales se encuentran la gangrena, el aborto, las convulsiones y la ataxia.

Fumonisinas

Algunas especies incluidas en el género *Fusarium* producen fumonisinas. La especie más relevante en el plano económico es *E moniliforme (E verticilloides),* un patógeno del maíz. Las fumonisinas, en especial fumonisina Bl, interfieren en el metabolismo de los esfingolípidos y originan leucoencefalomalacia (enfermedad cerebral necrosante grave) en el caballo; edema pulmonar e hidrotórax en el cerdo, y efectos hepatotóxicos y carcinógenos en el hígado de la rata. Fumonisina Bl se ha relacionado con una mayor incidencia de cáncer esofágico en personas que residían en Sudáfrica, China e Italia. Se puede detectar concentraciones altas de esta molécula en la harina de maíz y maíz molido. Aunque estos datos son interesantes, en la etiología del cáncer de esófago en el ser humano se han implicado diversos factores, como otras micotoxinas.

La intoxicación aguda por fumonisina Bl se ha descrito en India, país en el que el consumo de pan ácimo elaborado a partir de maíz enmohecido ocasionó dolor abdominal y diarrea transitorias. Por otra parte, se ha demostrado que las fumonisinas producen alteraciones del tubo neural en animales de experimentación y podrían intervenir en los casos registrados en el ser humano. La *International Agencyfor Research on Cáncer* ha clasificado a las fumonisinas como carcinógenos del grupo 2B (probablemente carcinógenas).

Ocratoxina

La ocratoxina pertenece a un grupo de metabolitos secundarios producidos por hongos incluidos en los géneros *Aspergillus* y *Penicillium* que se encuentran en los cereales, el café, el pan y los productos alimentarios de origen animal (p. ej., cerdo). La ocratoxina A (OA) es la molécula más abundante y tóxica de esta clase. La OA es nefrotóxica, teratogénica, y carcinógena en todos los animales estudiados. Se ha implicado en casos de nefropatía y tumores del aparato genitourinario en el cerdo y puede provocar respuestas colinérgicas, como broncoespasmos, vasodilatación y contracción del músculo liso.

La ocratoxina se ha relacionado con una enfermedad denominada nefropatía endémica de los Balcanes (NEB), una nefritis progresiva crónica observada en poblaciones residentes en zonas limítrofes al río Danubio en Rumania, Bulgaria y la antigua Yugoslavia. Asimismo, se ha descrito una elevada incidencia de tumores renales en los sujetos aquejados de NEB. La contaminación de los alimentos con ocratoxina y la presencia de OA en el suero humano es más frecuente en familias afectadas por NEB y en sujetos con tumores del aparato genitourinario que en familias no afectadas. A pesar de estos indicios, en la enfermedad podrían participar diversos factores, como factores genéticos, metales pesados y posibles agentes infecciosos ocultos. Aunque gran parte de los indicios existentes sobre el origen de la NEB apuntan hacia la ocratoxina, los datos publicados no son concluyentes. Independientemente de ello, su nefrotoxicidad aguda, acción inmunosupresora, y efectos teratogénicos en los animales, junto con su tendencia a conservarse a lo largo de la cadena alimentaria, son motivo de preocupación y justifican la realización de estudios adicionales.

Tricotecenos

Los tricotecenos son metabolitos sesquiterpenoides tricíclicos producidos por hongos pertenecientes a diversos géneros, como *Fusarium, Myrothecium, Stachybotrys, Trichoderma* y *Cephalosporium* (véase tabla 77-1). Se conocen más de 148 tricotecenos naturales de los cuales, al menos, 40 son micotoxinas. Los tricotecenos inhiben distintas etapas de la síntesis de proteínas en las células eucariotas. Las micotoxinas más potentes de este grupo son la toxina T-2, diacetoxiscirpenol (DAS), desoxinivalenol (vomitoxina) y fusarenon-X. Estas moléculas aparecen con frecuencia como contaminantes de alimentos y piensos, y su consumo puede provocar una hemorragia intestinal y vómitos; el contacto directo origina dermatitis.

Se ha confirmado la denominada intoxicación por cereales enmohecidos del ser humano y animales en Japón. Estas intoxicaciones se han atribuido a micotoxinas de *Fusarium.* Se cree que la toxicosis *akakabibyo o* enfermedad del moho rojo se debe a la ingestión de granos contaminados con *Fusarium graminearum* (véase tabla 77-1).

Los tricotecenos mejor estudiados de los generados por el género *Fusarium* son la toxina T-2, DAS y desoxinivalenol. Entre los síntomas provocados por estas moléculas se encuentran efectos en casi cualquier sistema orgánico en los vertebrados. La toxina T-2 y DAS parecen ser los compuestos más potentes y ejercen una actividad cito tóxica e inmunosupresora. Originan un amplio abanico de síntomas digestivos, dermatológicos y neurológicos, al tiempo que producen una disminución de la resistencia del anfitrión a la infección por diversos microorganismos. El desoxinivalenol es un contaminante frecuente de los granos empleados en los piensos y ocasiona vómitos y diarrea cuando se consume a dosis altas; la ingestión de dosis más bajas se traduce en el adelgazamiento y el rechazo de alimentos por parte de los animales de granja.

La toxina T-2 y DAS se han implicado en la enfermedad humana conocida como aleukia tóxica alimentaria (ATA). El brote más importante de ATA se registró en Rusia durante la Segunda Guerra Mundial. Miles de personas enfermaron después de consumir grano almacenado durante el invierno y contaminado con *Fusarium* sporotrichioid.es y *Fusarium poae.* La enfermedad se desarrolló en varias etapas con una fase inicial de formación de úlceras mucosas y gastroenteritis seguidas de pancitopenia; hemorragia nasal, bucal y vaginal; hipotensión; y vértigo. La alta tasa de mortalidad se incrementó en mayor medida como consecuencia de infecciones bacterianas oportunistas contraídas durante las fases neutropénicas tardías del proceso.

Aunque posteriormente se comprobó que las dos especies de *Fusarium* aisladas a partir de los granos enmohecidos eran capaces de producir toxina T-2 y otros tricotecenos, no se trató de demostrar la presencia de estas micotoxinas en el grano ni los sujetos afectados. Se han observado casi todos los signos de ATA en animales a los que se administró la toxina T-2, aunque la asociación entre la toxina y la enfermedad en el ser humano continúa siendo objeto de especulación.

La toxicosis producida por *Stachybotrys* es una enfermedad bien conocida en caballos y ganado vacuno alimentados con forraje enmohecido y heno contaminado con este hongo. La toxicosis equina se caracteriza por la aparición de signos neurológicos agudos, como temblor, falta de coordinación y pérdida de visión, junto a manifestaciones de mayor cronicidad, como dermonecrosis, leucopenia y hemorragia digestiva. Las personas que manipulan heno enmohecido han presentado dermatitis de contacto, inflamación mucosa, fiebre, dolor torácico y leucopenia como consecuencia de la inhalación de polvo procedente del heno. Se han aislado tricotecenos macrocíclicos en muestras de heno contaminado.

A la vista de estos datos, y teniendo en cuenta que *Stachybotrys* se desarrolla adecuadamente en material de construcción húmedo, como las tejas, los tablones de fibra de madera y los conductos de aire acondicionado llenos de polvo, las to-

xinas de este hongo se han relacionado con diversas enfermedades de personas que residían o trabajaban en edificios contaminados con *Stachybotrys.* Los residentes y trabajadores en edificios contaminados con *Stachybotrys chartarum* han referido irritación pulmonar, cefalea, fatiga, malestar y diarrea. Por otra parte, el género se ha asociado a la hemorragia pulmonar idiopática del lactante, aunque no se ha establecido ninguna relación etiológica. La evaluación crítica de los trabajos publicados no ha logrado aportar datos que liguen una enfermedad humana grave a la exposición a *Stachybotrys* en el entorno actual del ser humano.

Otras micotoxinas y supuestas micotoxicosis

Si se considera el amplio abanico de hongos filamentosos de vida libre capaces de producir micotoxinas, no resulta sorprendente que se haya publicado un gran número de artículos centrados en su posible función en estados patológicos del ser humano y los animales. Por desgracia, una fracción importante de estos trabajos presenta defectos y su revisión crítica suele poner de relieve la falta de pruebas rigurosas de una relación etiológica entre las micotoxinas y la enfermedad en el ser humano.

El ácido ciclopiazónico es un ácido tetrámico del grupo químico de los Índoles que inhibe de manera específica la ATPasa dependiente de calcio e induce alteraciones en el transporte de iones a través de las membranas celulares. Muchas especies de *Penicillium* y *Aspergillus,* como *A. flavus,* elaboran este compuesto. El consumo de mijo con un grado alto de contaminación por hongos miceliales que contenía concentraciones elevadas de ácido ciclopiazónico produce un trastorno conocido como intoxicación de kodua, la cual se caracteriza por sensación de mareo y náuseas (véase tabla 77-1).

El beriberi cardíaco, un trastorno observado en Japón y otros países asiáticos a comienzos del siglo XX, se ha asociado a las toxinas del arroz amarillo, la citreoviridina, la citrinina y otros compuestos relacionados. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de palpitaciones, náuseas, vómitos, disnea, hipotensión y manía violenta que conducía a la insuficiencia respiratoria y la muerte del afectado. Los síntomas neurológicos y la insuficiencia respiratoria se han reproducido en animales a los que se administró citreoviridina.

Algunas enfermedades infrecuentes y poco definidas se han clasificado como micotoxicosis, a menudo a partir de unos indicios objetivos mínimos. Entre ellas cabe citar la enfermedad de Kashin-Beck en Rusia, el *onyalai* en África, y la enfermedad de la caña de azúcar enmohecida en China (véase tabla 77-1).

La demostración de que una enfermedad constituye una micotoxicosis entraña diversas dificultades. Algunos conocidos hongos filamentosos toxigénicos pueden subsistir en los alimentos o el medio ambiente sin producir toxina alguna. El mero aislamiento de un hongo micelial en cultivos de un sustrato determinado no se puede equiparar a la detección de una micotoxina específica. De igual modo, incluso cuando se detecta una micotoxina, resulta complicado demostrar de manera concluyente que ha sido responsable de una enfermedad aguda o crónica específica. Independientemente de lo anterior, existen algunas reservas válidas acerca de la relación existente entre las micotoxinas y la enfermedad en el ser humano. En la bibliografía especializada se encuentran algunos ejemplos de ciertas asociaciones conocidas entre un hongo y una enfermedad, como la ATA producida por *Fusarium,* la hepatopatía debida a *Aspergillus,* y el ergotismo relacionado con *Claviceps.* Dejando a un lado estos ejemplos, los indicios existentes son cuestionables. Es probable que las micotoxinas supongan un importante riesgo para la salud del ser humano y los animales cuya cuantía tan sólo se podrá determinar a través de estudios clínicos y experimentales rigurosos de diseño correcto.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

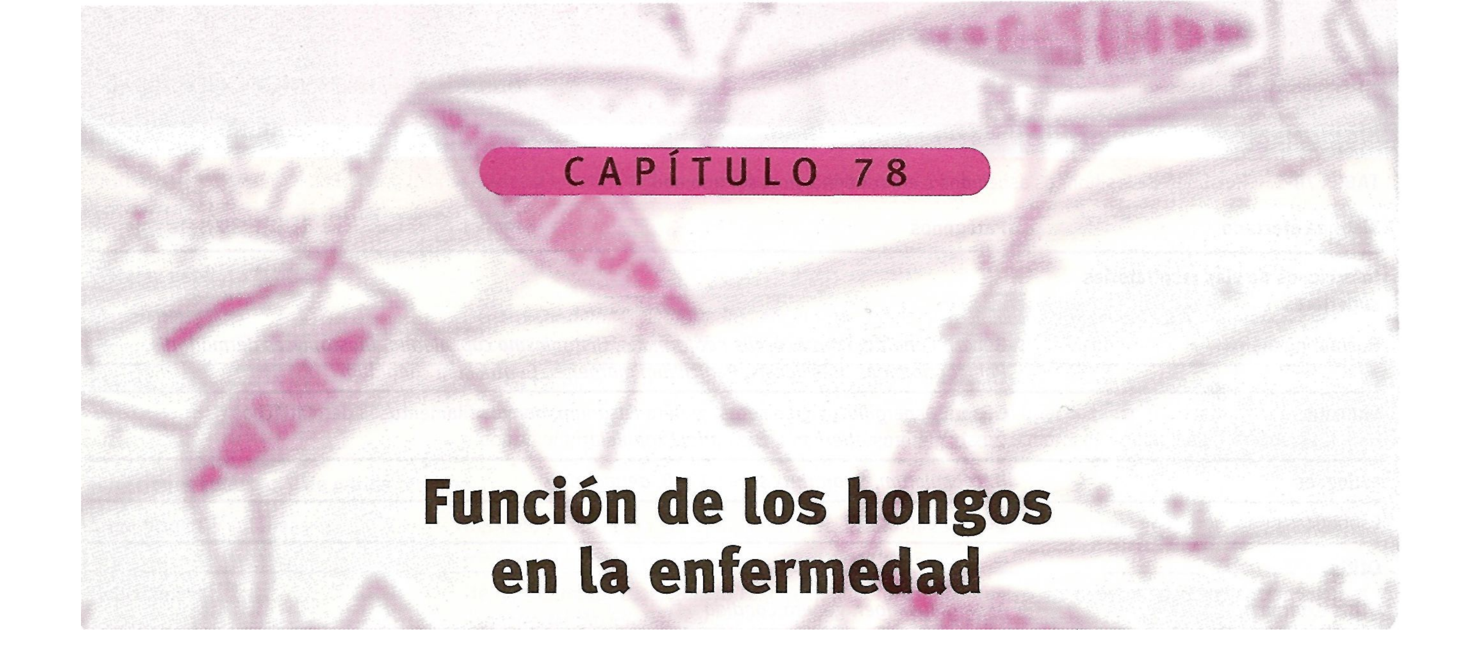
1. ¿Cuál de las siguientes micotoxinas es el carcinógeno natural más potente?
   a. Ocratoxina A.
   b. Fumonisina.
   c. Ácido ciclopiazónico.
   d. Aflatoxina Bj.
2. Describa las distintas micotoxicosis producidas por las aflatoxinas.
3. Describa las diferentes presentaciones del ergotismo.
4. ¿Qué relación existe entre *Stachybotrys chartarum* y la hemorragia pulmonar idiopática del lactante?

Bibliografía

Bennett JW, Klich M: Mycotoxins, *Clin Microbial Rev* 16:497'-516,2003.

Kufm DM, Ghannoum MA: Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum:* Infectious disease perspective, *Clin Microbiol Rev* 16:144-172, 2003.

Richard JL: Mycotoxins and human disease. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.



Función de los hongos en la enfermedad

Este capítulo presenta un resumen de los hongos (levaduras y formas miceliales) asociados más a menudo a enfermedad en el ser humano. Las micosis se desarrollan como procesos patogénicos que afectan a uno o más sistemas orgánicos en el ser humano. Los sistemas afectados pueden ser tan superficiales como las capas externas de la piel o bien localizarse en porciones más profundas, como el corazón, el sistema nervioso central o las visceras abdominales. Aunque un hongo determinado se puede asociar con una mayor frecuencia a la infección de un único sistema orgánico (p. ej., *Cryptococcus neoformans* y el sistema nervioso central), generalmente varios microorganismos diferentes pueden producir síndromes patológicos similares. Es conveniente elaborar un diagnóstico diferencial que incluya a los patógenos micóticos más probables con el fin de orientar el diagnóstico y las medidas terapéuticas posteriores, ya que el abordaje de cada infección difiere en función de su agente etiológico.

El desarrollo de una micosis depende de factores cuya relevancia es, a menudo, mayor que la del potencial de virulencia del microorganismo responsable de la infección, por lo que se deben tener en cuenta numerosos factores, como el estado inmunitario del organismo anfitrión, la oportunidad de interacción del anfitrión y el hongo (p. ej., hongo **endógeno** o **exógeno),** y la posible dosis infecciosa (p. ej., en el caso de un hongo dimórfico endémico) cuando se determinen la posibilidad de una micosis, la importancia de los datos microbiológicos (p. ej., resultados de cultivos) y la necesidad de tratar y por medio de qué fármaco. A menudo, las micosis afectan a pacientes muy enfermos, y resulta imposible resumir en estas líneas la increíble complejidad de las interacciones que conducen, en última instancia, al establecimiento de una infección y una enfermedad en cada sistema orgánico. En lugar de ello, este capítulo ofrece un amplio listado de los distintos hongos asociados con frecuencia a infecciones en localizaciones corporales específicas y/o a manifestaciones clínicas específicas (tabla 78-1). Esta información se debe utilizar de forma conjunta con la recogida en la tabla 71-1 en el diagnóstico diferencial y la selección de las muestras clínicas más adecuadas para elaborar un diagnóstico etiológico específico. Otros factores de posible importancia para determinar la relativa frecuencia de producción de enfermedad por hongos específicos (p. ej., edad, comorbilidades, estado inmunitario del anfitrión, exposiciones epidemiológicas y factores de riesgo) se describen en otros capítulos de esta obra o bien en los textos de referencia citados en este y otros capítulos.

Bibliografía

Anaisse EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors: *Clinical mycology,* New York, 2003, Churchill Livingstone.

Chandler FW, Watts JC, editors: *Pathologic diagnosis of fungal infections,* Chicago, 1987, ASCP Press.

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectíous diseases,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier.

Connor DH et al, editors: *Pathology of infectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.

Mujeeb I et al: Fungi and fangal infections. In McClatchey KD, editor: *Clinical laboratory medicine,* ed 3, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins.

Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington DC, 2003, American Society for Microbiology.

TABLA 78-1. Resumen de los hongos asociados a enfermedad en el ser humano

Sistema afectado	Patógenos
Infecciones de vías respiratorias superiores	
Bucofaríngeas	Género *Candida, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsutatum, Blastomyces dermatitidis, Paracoccldioides brasiliensis, Penicillium marneffei, Geotrichum candidum*
Sinusitis	Género *Aspergillus,* cigomicetos, género *Fusaríum,* hongos filamentosos dermatiáceos (p. ej., géneros *Alternaría, Bipolarís, Exophiata)*
Laríngeas	*H. capsulatum, Sporothrix schenckii, B. dermatitidis*
Esofágicas	Género *Candida*
Otitis	
Otitis externa	*Aspergillus niger,* género *Candida*
Infección ocular	
Endoftalmitis	Género *Candida,* género *Aspergillus, B. dermatitidis, Coccidioides immitls,* género *Fusaríum, H. capsulatum, C. neoformans*
Queratitis	Género *Candida,* género *Fusaríum,* hongos filamentosos dermatiáceos, género *Scedosporium, Paecilomyces lilacinus*
Senoorbitaria	Cigomicetos, género *Aspergillus*
Dacriocistitis y canaculitis	*Candida albicans, A. niger*
Infecciones pleuropulmonares y bronquiales	
Bronquitis	Género *Aspergillus, C. neoformans*
Neumonía	Género *Aspergillus,* cigomicetos, género *Fusaríum, Scedosporium apiospermum,* género *Tríchosporon,* hongos filamentosos dermatiáceos, *C. neoformans, H. capsulatum, B. dermatitidis, C. immitls, P. brasiliensis, P. marneffei, Pneumocystis jiroveci,* género *Candida* (infrecuente)
Aspergiloma/masa de hifas	Género *Aspergillus,* cigomicetos, *S. apiospermum,* género *Fusaríum,* género *Candida*
Empiema	Género *Aspergillus,* cigomicetos, *S. apiospermum,* género *Fusaríum,* género *Candida, C. immitis*
Infecciones del aparato genitourinario	
Vulvovaginales	Género *Candida, Saccharomyces cerevisiae*
Cistitis y pielonefritis	Género *Candida* (más frecuente), *C. neoformans,* género *Aspergillus, C. immitis, H. capsulatum, B. dermatitidis* (infrecuente), género *Tríchosporon* (infrecuente), *Geotrichum capitatum* (infrecuente), género *Rhodotorula* (infrecuente)
Epididimitis y orquitis	Género *Candida, C. neoformans,* género *Aspergillus, C. immitis, H. capsulatum, B. dermatitidis* (todos ellos infrecuentes)
Prostatitis	Género *Candida* (frecuente), C. *neoformans* (frecuente), *B. dermatitidis* (frecuente), *H. capsulatum,* género *Aspergillus* (infrecuente), *C. immitis* (infrecuente)
Infecciones intraabdominales	
Peritonitis	Género *Candida,* género *Rhodotorula,* género *Tríchosporon,* género *Aspergillus* (infrecuente)
Abscesos viscerales	Género *Candida,* género *Tríchosporon, G. capitatum*
Infecciones cardiovasculares	
Endocarditis	Género *Candida,* género *Tríchosporon,* género *Rhodotorula,* género *Aspergillus,* otros hifomicetos hialinos (como *Fusaríum* y *Acremonium),* hongos filamentosos dermatiáceos
Pericarditis	Género *Candida,* género *Aspergillus, H. capsulatum, C. immitis*

(Continúa)

'^SlHPKWlPffiiiiPMIlMiHHHi

TABLA 78-1. Resumen de los hongos asociados a enfermedad en el ser humano *(cont.)*

Sistema afectado	**Patógenos**
Sistema nervioso central	
Meningitis	Género *Candida, C. neoformans,* género *Aspergillus,* cigomicetos (infrecuentes), *C. immitis, H. capsulatum, B. dermatitídis* (infrecuente), género *Rhodotorula, G. capitatum, P. marneffei*
Absceso cerebral	Género *Candida, C. neoformans,* género *Aspergillus,* cigomicetos, 5. *apiospermum,* género *Trichosporon,* género *Trichoderma,* hongos filamentosos dermatiáceos (especialmente, *Cladophiatophora bantiana* y *Bipolarís hawaiiensis),* hongos dimórficos endémicos (infrecuentes)
Infecciones cutáneas y de partes blandas	
Superficiales y cutáneas	Dermatofitos, género *Candida,* género *Scytalidium,* género *Scopulariopsis,* género *Aspergillus,* género *Malassezia, P. lilacinus*
Subcutáneas	Hongos dermatiáceos, género *Fusariurn,* género *Acremonium, S. apiospermum,* 5. *schenckii,* algunas especies de *Basidiobolus* y *Conidiobolus*
Heridas (quirúrgicas o traumáticas)	Género *Candida,* cigomicetos, género *Aspergillus,* género *Fusariurn,* género *Trichosporon,* género *Rhodotorula, Scedosporium prolificans*
Nodulos cutáneos (hematógenos)	Género *Candida,* género *Aspergillus,* cigomicetos, *C. neoformans,* género *Trichosporon, B. dermatitídis, C. immitis, P. marneffei,* género *Fusariurn,* género *Acremonium,* hongos filamentosos dermatiáceos (infrecuentes), *H. capsulatum* var. *duboisii*
Infecciones óseas y articulares	
Osteomielitis	*B. dermatitídis, C. immitis,* género *Candida, C. neoformans,* género *Aspergillus,* cigomicetos, hongos filamentosos dermatiáceos (micetoma), otros hifomicetos hialinos (p. ej., género Scedosporium, *Trichosporon), H. capsulatum* var. *duboisii*
Artritis	*C. immitis, B. dermatitídis, C. neoformans,* género *Candida,* género *Aspergillus,* hongos filamentosos dermatiáceos (micetoma; infrecuente), *H. capsulatum* (infrecuente), *P. brasiliensis* (infrecuente), *S. schenckii* (infrecuente)
Prótesis articular	Género *Candida;* los demás patógenos son muy infrecuentes
Diseminación hematógena	Género *Candida, H. capsulatum, B. dermatitídis, C. immitis, C. neoformans, P. brasiliensis, S. schenckii,* género *Aspergillus,* género *Fusariurn,* género *Trichosporon,* género *Malassezia, G. capitatum, P. marneffei,* otros (p. ej., *Rhodotorula, Acremonium,* género *Saccharomyces* en pacientes neutropénicos o trasplantados)

SECCIÓN VII

Parasitología

CAPÍTULO 79

Patogenia de las parasitosis

Dada la amplia diversidad que existe entre los parásitos humanos, no es sorprendente que la patogenia de las enfermedades producidas por protozoos o helmintos sea altamente variable. Aunque los diversos parásitos humanos muestran un extenso abanico de mecanismos patógenos directos, en la mayoría de las ocasiones los propios organismos no son altamente virulentos, son incapaces de replicarse en el interior del organismo anfitrión, o bien presentan ambas características. De este modo, la gravedad de la enfermedad provocada por numerosos parásitos se encuentra relacionada con la dosis infecciosa y la cifra de organismos adquirida a lo largo del tiempo. A diferencia de numerosas infecciones bacterianas y víricas, las parasitosis son, con frecuencia, crónicas, y se prolongan a lo largo de meses a años. Las exposiciones repetidas conducen a la acumulación de una carga cada vez mayor de parásitos. Cuando la infección por un microorganismo concreto se asocia a una potente respuesta inmunitaria, de forma indudable, existe una considerable contribución inmunopatológica en las manifestaciones de la enfermedad atribuidas a la infección.

Los factores importantes que deben considerarse cuando se expone la patogenicidad de los parásitos se enumeran en el cuadro 79-1. Los parásitos son, casi siempre, exógenos al anfitrión humano y, por este motivo, deben entrar en el interior del organismo mediante ingestión o penetración directa a través de las barreras anatómicas. El tamaño del inoculo y la duración de la exposición ejercen una importante influencia sobre el potencial de un microorganismo para causar la enfermedad. Además, la vía de exposición es clave para la mayoría de organismos. Por ejemplo, las cepas patógenas de *Entamoeba hístolytica* probablemente no provocarán enfermedad cuando exista una exposición directa sobre la piel intacta, pero pueden causar una disentería grave con posterioridad a su ingestión por vía oral. Numerosos parásitos presentan medios autodirigidos de invasión del anfitrión humano. Una vez se ha producido la invasión, los parásitos se unen a células u órganos específicos del anfitrión, eluden los mecanismos de detección inmunitaria, se replican (la mayoría de protozoos y algunos helmintos), producen sustancias tóxicas que destruyen tejidos y provocan una enfermedad secundaria a la propia respuesta inmunitaria del organismo anfitrión (véase cuadro 79-1). Además, ciertos parásitos obstruyen y lesionan físicamente órganos y tejidos debido solamente a su tamaño. En este capítulo se exponen los factores que son importantes para la patogenicidad de los parásitos y se proporcionan ejemplos de organismos y procesos patológicos relacionados con cada uno de estos factores.

Exposición y entrada

Aunque numerosas enfermedades infecciosas se encuentran provocadas por organismos **endógenos** que forman parte de la flora normal del anfitrión humano, este no es el caso en la mayoría de las enfermedades causadas por parásitos como los tipo protozoos y los helmintos. Estos organismos se adquieren casi siempre a partir de una fuente **exógena** y, de este modo, han desarrollado numerosos métodos para penetrar en el organismo del anfitrión. Las vías más frecuentes de entrada son la ingestión por vía oral o la penetración directa a través de la piel u otras superficies (tabla 79-1). La transmisión de las enfermedades parasitarias se encuentra frecuentemente facilitada por la contaminación del entorno con desechos animales y humanos. Este aspecto es ampliamente aplicable a los trastornos que se transmiten mediante la vía feco-oral, aunque también es aplicable a las infecciones por helmintos, como la uncinariosis y la estrongiloidiosis, las cuales dependen de la penetración de la piel por las larvas.

Numerosas enfermedades parasitarias se adquieren mediante la picadura de **artrópodos** vectores. La transmisión de la enfermedad por esta vía es extraordinariamente eficaz, como pone de manifiesto la amplia distribución de enfermedades como la malaria, la tripanosomiosis y la filariosis. La tabla 79-1 enumera diversos parásitos y sus vías de entrada. Esta

recopilación no debe considerarse exhaustiva; más bien, la lista proporciona ejemplos de algunos de los parásitos más frecuentes y los medios por los que penetran en el organismo humano.

Los factores adicionales que determinan el resultado de la interacción entre el organismo anfitrión y el parásito son la **vía de exposición** y el **tamaño del inoculo.** La mayoría de los parásitos humanos presentan un abanico limitado de órganos o tejidos en los que pueden replicarse o sobrevivir. Por ejemplo, el simple contacto cutáneo con la mayoría de protozoos intestinales no provoca enfermedad; así, estos organismos deben ser ingeridos para que se inicie el proceso. Además, es necesaria una cantidad mínima de organismos para establecer la infección. Aunque ciertas enfermedades parasitarias pueden adquirirse mediante la ingestión o la inoculación de un pequeño número de organismos, normalmente se precisa un inoculo de mayor tamaño. Mientras que un sujeto puede contraer la malaria mediante una simple picadura de un mosquito hembra infectado, normalmente se precisan inóculos mayores para producir enfermedades como la amebiosis en el ser humano.

Adhesión y replicación

La mayoría de infecciones se inician mediante la unión del microorganismo a los tejidos anfitriones seguidas de la replicación para establecer la colonización. El ciclo vital de un parásito se basa en los **tropismos** tisulares y de especie, lo que determina los tejidos u órganos del organismo anfitrión en los que el parásito puede sobrevivir. La unión del parásito a las células o tejidos del anfitrión puede ser relativamente inespecífica, puede estar mediada por estructuras mecánicas o por partes de la boca con la que pica o muerde, o bien puede darse a través de la interacción de estructuras de la superficie del parásito conocidas como adhesinas y los receptores glucoproteicos o glucolípidos presentes en algunos tipos celulares, aunque no en otros. Entre las estructuras de superficie específicas que facilitan la adhesión del parásito figuran ciertas **glucoproteínas** de superficie, como las glucoforinas A y B, los receptores del complemento, los componentes adsorbidos de la cascada del complemento, la fibronectina y los conjugados de N-acetilglucosamina. En la tabla 79-2 se muestran ejemplos de algunos de los mecanismos de adherencia identificados en los parásitos humanos.

E. histolytica es un buen modelo sobre la importancia de las **adhesinas** en la virulencia. La patogenia de la amebiosis invasiva depende de la adhesión de las amebas a la capa mu-

CUADRO 79-1. Factores asociados a la patogenicidad parasitaria

- Exposición y dosis infecciosa
- Penetración de barreras anatómicas
- Unión
- Replicación
- Lesión tisular y celular
- Alteración, ilusión e inactivación de las defensas del huésped

TABLA 79-1. Vías de entrada de los parásitos

Vía	Ejemplos
Ingestión	Género *Giardia, Entamoeba histolytica,* Género *Cryptosporidium,* cestodos, nematodos
Penetración directa	
Picadura de artrópodos	Malaria, Género *Babesia,* filaría, Género *Leishmania,* tripanosomas
Penetración transplacentaria	*Toxoplasma gondii*
Penetración directa del microorganismo	Anquilostoma duodenal, Género *Strongyloides,* esquistosomas

TABLA 79-2. Ejemplos de mecanismos de adhesión de los parásitos

Microorganismo	Enfermedad	Objetivo	Mecanismo de unión y receptor
Plasmodium vivax	Malaria	Hematí	Merozoíto (unión no mediada por el complemento), antígeno Duffy
Plasmodium falciparum	Malaria	Hematí	Merozoíto y glicoforinas A y B
Género *Babesia*	Babesiosis	Hematí	Receptor mediado por el complemento C3b
Giardia lamblia (duodenalis)	Diarrea	Epitelio duodenal y yeyunal	Lectina de *G. lamblia* activada por la tripsina y mañosa 6-fosfato, molécula-1 de adhesión de 6. *lamblia* en disco
Entamoeba hystolitica	Disentería	Epitelio colónico	Conjugados de lectina y W-acetilglucosamina
Trypanosoma cruzi	Enfermedad de Chagas	Fibroblasto	Penetrina, fibronectina y receptor de la fibronectina
Leishmania major	Leishmaniosis	Macrófago	C3bi yCR3 adsorbidos
Leishmania mexicana	Leishmaniosis	Macrófago	Glucoproteína de superficie (gp63) y CR2
Necator americanus Ancylostoma duodenale	Anquilostomiosis	Epitelio intestinal	Partes bucales mecánicas y de picadura

cosa del colon, la unión del parásito al epitelio colónico y su lisis, así como la presencia de células inflamatorias agudas y la resistencia de los trofozoítos amebianos frente a los mecanismos inmunitarios celulares o humorales de defensa del anfitrión. La adhesión amebiana a mucinas colónicas, células epiteliales y leucocitos se encuentra mediada por una leetina de superficie inhibida por la galactosa (gal) o por la N-acetil-D-galactosamina (GalNac). La unión de la lectina de adherencia inhibida por la galactosa a hidratos de carbono presentes en la superficie de las células del anfitrión es necesaria para que los trofozoítos de E. *histolytica* ejerzan su actividad citolítica. La presencia de la lectina de adherencia inhibida por la galactosa es una característica que distingue las cepas de E. *histolytica* patógenas de las no patógenas.

Se han asociado diversos mecanismos de unión a infecciones específicas. Por ejemplo, el **antígeno del grupo sanguíneo Duffy** actúa como un sitio de unión para *Plasmodium vivax. A* diferencia de los europeos, los hematíes de la mayoría de las personas residentes en África Occidental adolecen del antígeno Duffy. De esta forma, la malaria que provoca P. *vivax* es casi desconocida en África Occidental. Las estructuras físicas de los parásitos pueden interaccionar con las moléculas de adhesión para promover la unión a las células anfitrionas. *Giardia lamblia (duodenalis)* es un protozoo parásito que utiliza un disco ventral para unirse al epitelio intestinal mediante un agarre o un mecanismo de succión. Dos adhesinas identificadas recientemente, la lectina de G. *lamblia* activada por la tripsina (taglina) y la molécula-1 de adherencia de G. *lamblia* (GLAM-1), pueden desempeñar también una importante función en la unión a los enterocitos. Se considera que el contacto inicial del parásito con la superficie intestinal se ve facilitado por la taglina, la cual se encuentra distribuida sobre la superficie del parásito, y que la GLAM-1 específica del disco es la responsable de la ávida unión del disco a la superficie del enterocito.

Tras su unión a la célula o al tipo tisular específicos, el parásito puede llevar a cabo la replicación como siguiente paso para establecer la infección. La mayoría de los parásitos protozoarios se replican de forma intracelular o extracelular en el anfitrión humano, mientras que, generalmente, no se observa replicación en los helmintos capaces de establecer una infección en el ser humano.

La temperatura puede desempeñar, igualmente, un señalado papel en la capacidad de los parásitos para infectar un anfitrión y provocar una enfermedad. Este aspecto se ilustra satisfactoriamente por la especie *Leishmanía. Leishmanía do~novani* se replica adecuadamente a 37 °C y provoca la leishmaniosis visceral que afecta a la médula ósea, el hígado y el bazo. Por el contrario, *Leishmania trópica* crece satisfactoriamente a temperaturas comprendidas entre 25 y 30 °C, pero lo hace con dificultad a 37 °C y provoca una infección cutánea de la piel sin afectación de órganos más profundos.

Lesiones celulares y tisulares

Aunque ciertos organismos pueden provocar enfermedad mediante la multiplicación localizada y la elaboración de potentes **toxinas** microbianas, la mayoría de los parásitos inicia el proceso de la enfermedad mediante la invasión de los tejidos normalmente estériles y su ulterior replicación y destrucción.

TABLA 79-3. Algunos mecanismos patológicos en las enfermedades parasitarias

Mecanismo	Ejemplos
Productos tóxicos del parásito	
Enzimas hidrolíticas, proteinasas, colagenasa, elastasa	Esquistosomas (cercarías), género *Strongyloides,* anquilostoma duodenal, *Entamoeba histolytica,* tripanosomas africanos, *Plasmodium falciparum*
Ionóforos amebianos	*£ histolytica*
Endotoxinas	Tripanosomas africanos, *Plasmodium falciparum*
Catabolitos	Tripanosomas
Lesión tisular mecánica	
Bloqueo de órganos internos	Género *Ascarís,* tenias, esquistosomas, filaría
Atrofia por presión	Género *Echinococcus,* género *Cysticercus*
Migración a través de los tejidos	Larvas de helmintos
Inmunopatotogía	
Hipersensibilidad	Consultar la tabla 79-4
Autoinmunidad	Consultar la tabla 79-4
Enteropatías con pérdida de proteínas	Anquilostoma duodenal, tenia, género *Giardia,* género *Strongyloides*
Cambios metaplásicos	Género *Opisthorchis (gusanos tremátodos hepáticos),* esquistosomas

En general, no se conoce ningún caso de producción de toxinas con potencias comparables a las de las toxinas bacterianas clásicas, como la toxina del carbunco y la toxina botulínica, por parte de los protozoos y los helmintos; sin embargo, las parasitosis pueden establecerse mediante la elaboración de productos tóxicos, lesiones tisulares mecánicas y reacciones inmunopatológicas (tabla 79-3).

Numerosos autores han sugerido que los productos tóxicos elaborados por los parásitos protozoarios originan, al menos, ciertos aspectos de su patología (tabla 79-3). Pueden secretar **proteasas y fosfolipasas,** las cuales se liberan como consecuencia de la destrucción de los parásitos. Estas enzimas pueden provocar la destrucción de las células del organismo anfitrión, respuestas inflamatorias y una elevada patología tisular. Por ejemplo, el parásito intestinal E. *histolytica* sintetiza proteinasas que pueden degradar la membrana basal epitelial y las proteínas de anclaje celular con el fin de disgregar las capas celulares del epitelio. Además, la ameba produce fosfolipasas y una proteína parecida a los ionóforos que lisa los neutrófilos del anfitrión, provocando la liberación de los constituyentes de los neutrófilos que son tóxicos para los tejidos del anfitrión. La expresión de ciertas proteinasas aumenta de forma relativa la virulencia de la cepa de *E. histolytica.* A diferencia de los parásitos protozoarios, muchas de las consecuencias patogénicas de las infecciones por helmintos se relacionan con el tamaño, la movilidad y la longevidad de los parásitos. El organismo anfitrión se encuentra expuesto a una lesión a largo plazo y a una estimulación inmunitaria, así como a las meras consecuencias físicas de la presencia de cuerpos extraños de gran tamaño. Las formas más obvias de lesión directa por parte de parásitos helmínticos son las procedentes de la obstrucción mecánica de los órganos internos o de los efectos de la presión ejercida por los parásitos en proceso de crecimiento. Los grandes organismos adultos de la especie *Ascaris* pueden obstruir físicamente el intestino y los conductos biliares. De igual forma, la obstrucción del flujo linfático, que conduce a la elefantiasis, se asocia a la presencia de organismos adultos de la especie *Wuchereria* en el sistema linfático. Ciertas manifestaciones neurológicas de la cisticercosis se deben a la presión ejercida por la lenta expansión de los quistes larvarios de *Taenia solium* en el sistema nervioso central (SNC) y en los ojos. La migración de los helmintos (normalmente las formas larvarias) a través de tejidos orgánicos como la piel, los pulmones, el hígado, el intestino, los ojos y el SNC puede ocasionar lesiones directas a los tejidos e iniciar reacciones de hipersensibilidad.

Como sucede con numerosos agentes infecciosos, las manifestaciones de las parasitosis no sólo se deben a la lesión mecánica o química de los tejidos producida por el parásito, sino también a las respuestas del organismo anfitrión frente a la presencia del parásito. La hipersensibilidad celular se observa en la enfermedad helmíntica y en la protozoaria (tabla 79-4). Durante una parasitosis, los productos de las células del anfitrión, como las citocinas y las linfocinas, sor. liberados desde las células activadas. Estos mediadores influyen en el comportamiento de otras células y pueden contribuir directamente a la patogenia de las parasitosis. Las **reacciones inmunopatológicas** varían desde reacciones anafllácticas agudas hasta reacciones de hipersensibilidad retardada mediadas por células (tabla 79-4). Debido a que muchos parásitos tienen una vida prolongada, numerosos cambios inflamatorios se convierten en irreversibles y originan cambies funcionales en los tejidos. Como ejemplos de este fenómeno figuran la hiperplasia de los conductos biliares derivada de la presencia de gusanos tremátodos hepáticos y fibrosis extensa que conducen a la disfunción hepática y genitourinaria habituales en la esquistosomiosis crónica. La migración de las larvas de helmintos a través de tejidos como la piel, los pulmones, el hígado, el intestino, el SNC y los ojos produce cambios inflamatorios de origen inmunitario en estas estructuras. Fi-

TABLA 79-4. Reacciones ¡nmunopatológicas a las parasitosis

Reacción	Mecanismo	Resultado	Ejemplo
Tipo 1: anafiláctica	Antígeno + anticuerpo inmunoglobulina E unidos a la mayoría de células: liberación de histaminas	*Shock* anafiláctico; broncoespasmo; inflamación local	Infección por helmintos, tripanosomiosis africana
Tipo 2: citotóxica	Anticuerpo + antígeno en la superficie celular: activación del complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	Lisis de células portadoras de antígenos microbianos	Infección por *Trypanosoma cruzi*
Tipo 3: inmunocomplejos	Complejo anticuerpo + antígeno extracelular	Inñamación y lesión tisular; depósito de inmunocomplejos en los glomérulos renales, articulaciones, vasos sanguíneos cutáneos, cerebro; glomerulonefritis y vasculitis	Malaria, esquistosomiosis, tripanosomiosis
Tipo 4: celular (tardía)	Reacción de linfocitos T sensibilizados con el antígeno, liberación de linfocinas, desencadenamiento de citotoxicidad	Inflamación, acumulación de células mononucleares, activación de los macrófagos; lesión tisular	Leishmaniosis, esquistosomiosis, tripanosomiosis

Modificado de Mims C et al. *Mims'pathogenesis ofinfectious disease,* ed 4, London, 1995, Academic Press.

TABLA 79-5. Interferencia microbiana o eluslón de las defensas inmunologicas

Tipo de interferencia o elusión	Mecanismo	Ejemplo
Variación antigénica	Variación de los antígenos de superficie en el interior del anfitrión	Tripanosomas africanos, género *Plasmodium,* género *Babesia,* género *Giardia*
Mimetismo molecular	Antígenos microbianos simulando los antígenos del anfitrión, conduciendo a una escasa respuesta de anticuerpos	Género *Plasmodium,* tripanosomas, esquistosomas
Ocultación del sitio antigénico (enmascaramiento)	Adquisición del recubrimiento de las moléculas del anfitrión	Quiste hidatítico, filaría, esquistosoma, tripanosomas
Localización intracelular	Incapacidad para exponer el antígeno microbiano sobre la superficie de las células del huésped	Género *Plasmodium* (eritrocitos), tripanosomas, género *Leishmania,* género *Toxoplasma*
	Inhibición de la fusión fagolisosómica	Género *Toxoplasma*
	Salida del fagosoma al citoplasma con la subsiguiente replicación	Género *Leishmania, Trypanosoma cruzi*
Inmunosupresión	Supresión de las respuestas celulares B y T específicas de los parásitos; degradación de las inmunoglobulinas	Tripanosomas, género *Plasmodium;* esquistosomas

nalmente, las alteraciones inflamatorias crónicas que se dan alrededor de parásitos como *Opisthorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium* se han relacionado con la inducción de modificaciones carcinomatosas en los conductos biliares y en la vejiga urinaria, respectivamente.

Rotura, evasión e inactivación de las defensas del organismo anfitrión

Aunque los procesos de destrucción celular y tisular son, con frecuencia, suficientes para iniciar la enfermedad clínica, el parásito debe ser capaz de eludir el sistema ínmunitario de defensa del organismo anfitrión para que se mantenga el proceso patológico. Al igual que otros organismos, los parásitos desencadenan respuestas inmunitarias humorales y celulares; sin embargo, los parásitos son particularmente expertos en interferir o evitar estos mecanismos de defensa (tabla 79-5).

Los organismos pueden modificar la expresión antigénica, como se observa en los tripanosomas africanos. La rápida variación de la expresión de los antígenos en los glicocálices de estos organismos tiene lugar cada vez que el anfitrión muestra una nueva respuesta humoral. Se han observado cambios similares en las especies *Plasmodium, Babesia* y *Giardia.* Algunos organismos pueden producir antígenos que imitan a los antígenos del anfitrión **(mimetismo)** o adquieren moléculas del organismo anfitrión que ocultan el lugar antigénico **(enmascaramiento)** y evitan su reconocimiento por el sistema inmunitario del anfitrión.

Numerosos parásitos protozoarios eluden la respuesta inmunitaria al adoptar una localización intracelular en el anfitrión. Los organismos que residen en los macrófagos han desarrollado una diversidad de mecanismos para evitar la muerte intracelular. Entre ellos se encuentran la prevención de la fusión por fagolisosomas, la resistencia a la destrucción por exposición a las enzimas lisosómicas y la «fuga» de las células fagocitadas del fagosoma hacia el citoplasma con la posterior replicación del microorganismo (tabla 79-5).

Con frecuencia tiene lugar una inmunosupresión del organismo anfitrión durante la evolución de las parasitosis. La inmunosupresión puede ser específica del parásito o generalizada, implicando una respuesta a diversos antígenos parasitarios y no parasitarios. Como mecanismos responsables de esta situación se han propuesto la sobrecarga antigénica, la competitividad antigénica, la inducción de células supresoras y la producción de factores supresores específicos de los linfocitos. Ciertos helmintos, como *Schistosoma mansoni,* pueden sintetizar también proteinasas capaces de degradar las inmunoglobulinas.

PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son las formas más frecuentes de entrada de los parásitos en el anfitrión humano?
2. Enumere dos factores que determinen el resultado de la interacción entre el parásito y el organismo anfitrión.
3. Cite un ejemplo de una adhesina que esté relacionada directamente con la virulencia de un parásito.
4. Enumere tres mecanismos patológicos que se consideren importantes en las enfermedades parasitarias.
5. ¿Cómo pueden resistir los parásitos la acción inmunitaria? Cite, al menos, un ejemplo de cada mecanismo.
6. Enumere los cuatro tipos de reacciones inmunopatológicas que tienen lugar en las enfermedades parasitarias y aporte ejemplos de cada una de ellas.

Bibliografía

Chen 0, Schlichtherle M, Wahlgren M: Molecular aspects of severe malaria, *Clin Microbiol Rev* 13:439-450, 2000.

Choi BI et al: Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: Etiologic relationship and imaging diagnosis, *Clin Microbiol Rev* 17:540-552,2004.

Clark IA et al: Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions, *Clin Microbiol Rev* 17:509-539, 2004.

Cunningham MW, Fujinami RS. cditors: *Molecular mimicry, microbús, andautoimmunily*, Washington, *ÜC*, 2000, ASM Press.

Espinosa-Cantellano M, Martinez-Palomo A: Pathogenesis of intestinal amebiasis: From molecules to disease, *Clin Microbiol Rev* 13:318-331, 2000.

HallLR, PearlmanE: Pathogenesis of onchocercal keratitis (River Blindness), *Clin Microbiol Rev* 12:445-453, 1999.

Van Velthuysen M-LF, Florquin S: Glomerulopathy associated with parasitic infections, *Clin Microbiol Rev* 13:55-66, 2000.

CAPÍTULO 80

Fármacos antiparasitarios

El enfoque quimioterapéutico del tratamiento de las enfermedades infecciosas ha transformado, de forma clara, la medicina. No obstante, pocos de los fármacos o compuestos antiinfecciosos que han demostrado tener éxito frente a los patógenos bacterianos han sido eficaces frente a los parásitos. En numerosas circunstancias, los médicos continúan confiando en los fármacos antiparasitarios de la era preantibiótica. Estos y algunos de los nuevos fármacos permanecen limitados en su eficacia y son relativamente tóxicos. Numerosos fármacos antiparasitarios precisan una administración parenteral o prolongada y muchos pueden ser únicamente eficaces en ciertos estados patológicos. Afortunadamente, a lo largo de los últimos 5 a 10 años han aparecido varios compuestos nuevos que constituyen un importante adelanto en el tratamiento de las enfermedades parasitarias. En cada caso, los fármacos disponibles con anterioridad eran tóxicos y, con frecuencia, ineficaces.

En general, la complejidad que entraña el tratamiento de las enfermedades parasitarias se debe a que los parásitos son organismos **eucariotas** y, por este motivo, son más similares al anfitrión humano que los patógenos bacterianos procariotas que son tratados con resultados más satisfactorios. Además, la evolución crónica y prolongada de la infección y los complejos ciclos vitales y diversos estadios de desarrollo por los que pasan numerosos parásitos incrementan en mayor medida las dificultades del tratamiento farmacológico eficaz. Otros factores de complicación en los países en vías de desarrollo, donde se registra la mayoría de enfermedades parasitarias, son: 1) presencia de múltiples infecciones y una elevada probabilidad de reinfección; 2) gran número de individuos con alteraciones inmunológicas debidas a la desnutrición y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y 3) abrumadora influencia de la pobreza y deficientes recursos sanitarios, lo que facilita la transmisión de numerosas parasitosis. Aunque los enfoques terapéuticos pueden ser utilizados eficazmente para tratar y evitar muchas de estas infecciones, ciertos fármacos presentan efectos adversos o, finalmente, comportan el desarrollo de resistencia (microbiana y social). La mayoría de fármacos antiparasitarios son excesivamente costosos para ser utilizados de manera amplia en los países en vías de desarrollo. De esta forma, el enfoque global de prevención y tratamiento de las enfermedades parasitarias debe implicar diversas medidas, como mejora de las condiciones higiénicas y sanitarias, control del vector de la enfermedad, utilización de **vacunas,** si se encuentran disponibles (ampliamente no disponibles en las enfermedades parasitarias) y administración profiláctica y terapéutica de compuestos quimioterápicos seguros y eficaces. Estas estrategias deben incluir también en la actualidad un esfuerzo para disminuir la transmisión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Objetivos de la acción de los fármacos antiparasitarios

Como se ha mencionado previamente, los parásitos son organismos eucariotas y por este motivo presentan más similitudes que diferencias con el anfitrión humano. Consecuentemente, numerosos fármacos antiparasitarios actúan sobre rutas (síntesis de ácidos nucleicos, metabolismo de hidratos de carbono) u objetivos (función neuromuscular) compartidos tanto por el parásito como por el anfitrión. Por este motivo, el desarrollo de fármacos antiparasitarios seguros y eficaces basados en las diferencias bioquímicas entre el parásito y el anfitrión ha sido difícil. La **toxicidad diferencial** se consigue frecuentemente mediante la captación preferente, la alteración metabólica del fármaco por parte del parásito o las diferencias en la sensibilidad de dianas funcionalmente equivalentes en el parásito y el anfitrión. Afortunadamente, la mejor comprensión de la biología y bioquímica básicas de los parásitos y del mecanismo de acción de los compuestos antimicrobianos lograda a lo largo de los últimos años se ha traducido en una ampliación de los posibles objetivos específicos de los parásitos para el tratamiento antiparasitario.

TABLA 80-1. Estrategias quimioterapéuticas que explotan las diferencias entre el parásito y el huésped

Sitio único de ataque	Fármaco	Microorganismo
Mecanismo de concentración del fármaco exclusivo del parásito	Cloroquina	Género *Plasmodium*
Vfa del ácido fótico (incapacidad del parásito para utilizar folato exógeno)	Pirimetamina o trimetoprim-sulfametoxazol	Género *Plasmodium* o género *Toxoplasma*
Inhibidor del mecanismo dependiente de tripanotión para la reducción de los grupos tiol oxidados	Compuestos de arsénico, difluorometilornitina	Tripanosomas
Interferencia con neuromediadores exclusivos del parásito	Pamoato de pirantel, piperacina	Género *Ascarís*
Inhibidores de la conducción mediada por GABA en el sistema nervioso periférico del parásito	Ivermectina	Filaría
Interacción con la tubulina exclusiva de los parásitos	Bencimidazoles	Numerosos helmintos
Inhibición de la topoisomerasa II	Pentamidina	Tripanosomas

GABA, ácido y-aminobutírico.

Los ejemplos de estrategias quimioterapéuticas que aprovechan las diferencias existentes entre el parásito y el anfitrión se relacionan en la tabla 80-1. Estas estrategias se expondrán con mayor detalle al describir cada uno de los compuestos.

ItengticiíjDeía farmacológica

La resistencia frente a los fármacos antimicrobianos es un aspecto importante a tener en cuenta al tratar las infecciones provocadas por patógenos bacterianos y por hongos y, ciertamente, desempeña un papel en el tratamiento de las enfermedades parasitarias. Sin embargo, la comprensión de los fundamentos moleculares y genéticos de la resistencia a la mayoría de los fármacos antiparasitarios es bastante limitada. La mayoría de la información concerniente a los mecanismos de resistencia farmacológica en los parásitos procede de los estudios realizados en plasmodios. La resistencia a cloroquina, un importante fármaco antipalúdico, se debe probablemente a la presencia de un mecanismo activo de expulsión de cloroquina similar al de la expulsión rápida de los fármacos antineoplásicos observado en las células neoplásicas de mamífero resistentes a múltiples fármacos. Además, el desarrollo de la resistencia de los plasmodios a los compuestos antifolato, como la pirimetamina, se debe a una serie de mutaciones en la enzima combinada dihidrofolato reductasa-timidilato sintetasa del parásito. Se necesitan más conocimientos sobre los mecanismos de acción y resistencia a los compuestos antiparasitarios para optimizar la eficacia del tratamiento antiparasitario.

Fármacos antiparasitarios

Aunque la cifra de compuestos antiparasitarios eficaces es reducida en relación con el amplio abanico de fármacos antibacterianos, el inventario se está ampliando (tabla 80-2). En numerosos casos, de forma evidente, el objetivo del tratamiento antiparasitario es similar al de la terapia antibacteriana: erradicar el microorganismo de manera rápida y completa. Sin embargo, con frecuencia los fármacos y los regímenes terapéuticos utilizados para las enfermedades parasitarias pretenden simplemente disminuir la carga parasitaria, evitar las complicaciones sistémicas de la infección crónica o ambas. De este modo, los objetivos del tratamiento antiparasitario, aplicado principalmente en las áreas endémicas, pueden ser bastante diferentes de los considerados normalmente para el tratamiento de la infección microbiana en EE.UU. u otros países desarrollados. Dada la significativa toxicidad de muchos de estos compuestos, debe valorarse, en cada caso, la necesidad del tratamiento frente a la toxicidad del fármaco. La decisión de prescindir del tratamiento puede ser, con frecuencia, correcta, principalmente cuando el fármaco provoque efectos adversos graves.

Los sujetos inmunodeprimidos plantean un problema especial con relación al tratamiento antiparasitario. Por otra parte, la **profilaxis,** como la administrada en el caso de la toxoplasmosis, puede ser eficaz en la prevención de la infección. Sin embargo, una vez se ha establecido la infección, la curación radical puede no ser posible y podría estar indicado un tratamiento **supresor** a largo plazo. En ciertas enfermedades, como la criptosporidiosis y la microsporidiosis, no existe ningún tratamiento eficaz (curativo), por lo que es preciso evitar una toxicidad innecesaria al proporcionar un tratamiento complementario al paciente.

El resto de este capítulo ofrece una visión general de las principales clases de fármacos antiprotozoarios y antihelmínticos. La tabla 73-2 describe estos y otros compuestos antiparasitarios, sus mecanismos de acción y sus indicaciones clínicas. El tratamiento de las infecciones específicas se expone en los capítulos que tratan sobre cada uno de los parásitos. La bibliograíia de este capítulo proporciona diversas revisiones excelentes para una información más completa y para las discusiones sobre los compuestos antiparasitarios disponibles.

TABLA 80-2. Mecanismos de acción e indicaciones clínicas en los principales agentes antiparasitarios

Clase de fármaco	Mecanismo de acción	Ejemplos	Indicación clínica
Agentes antiprotozoarios			
Metales pesados: compuestos del arsénico y derivados del antimonio	Inactivación de los grupos sulfhidrilo	Melarsoprol, estibogluconato sódico, antimoniato de meglumina	Tripanosomiosis, leishmaniosis
Análogos de la aminoquinolina	Se acumulan en las células parasitadas; interfieren en la replicación del ADN; se unen a la ferroprotoporfirina IX; aumentan el pH intravesicular; interfieren en la digestión de la hemoglobina	Cloroquina, mefloquina, quinina, primaquina	Profilaxis y tratamiento del paludismo, cura radical (exoeritrocitario únicamente primaquina)
Antagonistas del ácido fólico	Inhiben la dihidropteroato sintetasa y la dihidrofolato reductasa	Sulfamidas, pirimetamina, trimetoprim	Toxoplasmosis, paludismo, ciclosporiosis
Inhibidores de la síntesis proteica	Bloquean la síntesis peptídica en los ribosomas	Clindamicina, espiramicina, paromomicina, tetraciclina, doxiciclina	Paludismo, babesiosis, amebiosis, criptosporidiosis
Diamidinas	Se unen al ADN, interfieren con la captación y función de las poliaminas	Pentamidina	Leishmaniosis, tripanosomiosis
Nitroimidazoles	Incierto; interaccionan con el ADN, Inhiben el metabolismo de la glucosa e interfieren en la función mitocondrial	Metronidazol, bencimidazol, tinidazol	Amebiosis, giardiosis, tricomoniosis
Quinolonas	Inhiben la ADN girasa	Ciprofloxacino	Paludismo
Sesquiterpenos	Reaccionan con el grupo home, provocando la lesión por radicales libres en las membranas del parásito	Artemisinin	Paludismo
Análogo de la ornitina	Inhibe la omitina decarboxilasa, interfiere en el metabolismo de las poliaminas	Difluorometilornitina	Tripanosomiosis africana
Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos	Inhiben las enzimas en la vía de rescate de purinas	Alopurinol	Leishmaniosis
Acetanilida	Desconocido	Furoato de diloxanida	Amebiosis intestinal
Naftilamina sulfato	Inhibe la s/7-glicerol fosfato oxidasa y la glicerol 3-fosfato deshidrogenasa, provocando un descenso en la síntesis de ATP	Suramina	Tripanosomiosis africana
Fenantrenometanoles	Se unen a la ferroprotoporfirina IX, afectan las mltocondrias	Halofantrina	Paludismo
Agentes antihelmínticos			
Benclmidazoles	Inhiben la fumarato reductasa, inhiben el transporte de glucosa, alteran la función de los microtúbulos	Mebendazol, tíabendazol, albendazol	Antihelmínticos de amplio espectro: nematodos, cestodos
Tetrahidropirimidina	Bloquean la acción neuromuscular, inhiben la fumarato reductasa	Pamoato de pirantel	Ascaridiosis, oxiuros, anquilostomas

ATP, trifosfato de adenoslna.

FÁRMACOS ANTIPROTOZOARIOS

De manera semejante a los fármacos antibacterianos y antifúngicos, los compuestos antiprotozoarios actúan generalmente frente a células jóvenes en fase de proliferación relativamente rápida. Con mayor frecuencia, estas moléculas se dirigen frente a la síntesis de ácidos nucleicos, la síntesis de proteínas o ciertas rutas metabólicas (p. ej., el metabolismo del folato) exclusivas de los parásitos protozoos.

TABLA 80-2. Mecanismos de acción e indicaciones clínicas en los principales agentes antiparasitarios. *(Continuación)*

Clase de fármaco	Mecanismo de acción	Ejemplos	Indicación clínica
Piperacinas	Actúan como agonistas del GABA, provocan parálisis neuromuscular Estimulan las células fagocitarias	Piperacina, dietilcarbamacina	Infecciones *por Ascarís* y oxiuros
Avermectinas	Bloquean la acción neuromuscular Actúan como antagonistas del GABA Inhiben la reproducción de las filadas	Ivermectina	Infecciones por filarías
Piracinoisoquinolina	Es un agonista del calcio; provoca contracciones musculares tetánicas; produce rotura del tegumento; presenta sinergismo con las defensas del anfitrión	Pracicuantel	Antihelmínticos de amplio espectro, cestodos, trematodos
Fenol	Desacopla la fosforilación oxidativa	Niclosamida	Tenias intestinales
Quinolona	Alquilan el ADN; inhiben la síntesis del ADN, ARN y proteínas	Bitionol, oxamniquina	Paragonimiasis, esquistosomiasis
Organofosfatos	Es anticolinesterasa; bloquea la acción neuromuscular	Metrifonato	Esquistosomiasis
Naftilamidina sulfato	Inhibe las glicerolfosfato oxidasa y deshidrogenasa	Suramina	Oncocercosis

ATP, adenosina trifosfato; GABA, ácido 6-aminobutírico.

Metales pesados

Entre metales pesados utilizados en el tratamiento de las parasitosis figuran los compuestos de arsénico (melarsoprol) y de antimonio (estibogluconato sódico, antimoniato de meglumina). Se considera que estos compuestos oxidan los grupos sulfhidrilo de enzimas, que son catalizadoras esenciales en el metabolismo de los hidratos de carbono. El compuesto melarsoprol inhibe la piruvato cinasa del parásito, provocando la disminución de las concentraciones de trifosfato de adenosina (ATP), piruvato y fosfoenolpiruvato. Los compuestos del arsénico inhiben también la sn-glicerol 3-fosfato oxidasa, la cual es necesaria para la regeneración del dinucleótido de adenina nicotinamida en los tripanosomas, aunque no se observa en las células de los mamíferos. Los compuestos del antimonio, estibogluconato de sodio y antimoniato de meglumina, inhiben la enzima glucolítica fosfofructocinasa y ciertas enzimas del ciclo de Krebs en parásitos pertenecientes al género *Leishmania.* En cada caso, la inhibición del metabolismo del parásito es **parasiticida.** Desgraciadamente, los compuestos de metales pesados no solamente resultan tóxicos para el parásito, sino también para el organismo anfitrión. La toxicidad es mayor en las células que son metabólicamente más activas, como las células neuronales, las células tubulares renales, las células intestinales y las células progenitoras de la médula ósea. Su toxicidad diferencial y su valor terapéutico se encuentran ampliamente relacionados con la captación aumentada por parte del parásito y su intensa actividad metabólica.

Melarsoprol es el fármaco de elección para la tripanosomiosis que afecta el sistema nervioso central. Puede atravesar la barrera hematoencefálica y es eficaz en todos los estadios de la tripanosomiosis. Los compuestos antimoniales se encuentran restringidos al tratamiento de la leishmaniosís. Los compuestos antimoniato de meglumina y estibogluconato sódico son fármacos destacados en el tratamiento de la leishmaniosis y son activos frente a todas las formas de la enfermedad. Normalmente, la leishmaniosís diseminada precisa de un tratamiento prolongado y las recaídas son frecuentes.

Análogos de la aminoquinolina

Los análogos de la aminoquinolina incluyen las 4-aminoquinolinas (cloroquina), las 8-aminoquinolinas (primaquina) y los 4-quinolinmetanoles (mefloquina). Otros análogos de las quinolinas son quinina, quinidina, quinacrina y amodiaquina. Estos compuestos presentan, todos ellos, actividad frente al paludismo y se acumulan preferentemente en los hematíes parasitados. Se han propuesto diversos mecanismos de acción, entre los que figuran: *a)* unión al ADN e interferencia en la replicación del ADN; *b)* unión a la ferroprotoporfirina IX liberada de la hemoglobina en los hematíes infectados, lo que genera un complejo tóxico, y *c)* elevación del pH de las vesículas acidas intracelulares del parásito, lo que interfirie con su capacidad de degradar la hemoglobina. Quinina, las 4-aminoquinolinas y los 4-quinolinmetanoles destruyen rápidamente el estadio eritrocítico del paludismo y, por este motivo, pueden ser utilizados **como tratamiento profiláctico** para eliminar la enfermedad clínica o de **forma terapéutica** para interrumpir un episodio agudo. Las 8-aminoquinolinas (p. ej., primaquina) se acumulan en las células tisulares y destruyen los estadios extraeritrocíticos (hepáticos) del paludismo, lo que conlleva una resolución radical de la infección.

Cloroquina continúa siendo el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de las cepas sensibles de plasmodio. Cloroquina es activa frente a las cuatro especies de *Plasmodium. (P falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae)* y es tolerada satisfactoriamente, es económica y eficaz por vía oral. No obstante, la resistencia de P. *falciparum* frente a cloroquina se encuentra extendida en Asia, África y Sudamérica, lo que limita enormemente la utilización de este compuesto. De igual forma, se ha descrito la presencia de resistencia de P. *vivax* frente a este fármaco en Papua Nueva Guinea, las islas Salomón, Indonesia y Brasil.

Quinina se utiliza principalmente para tratar la infección por P. *falciparum* resistente a cloroquina. Presumiblemente también es un fármaco activo frente a las cepas de P. *vivax* resistentes a cloroquina. Quinina se utiliza por vía oral únicamente para el tratamiento de los episodios leves y, de forma endovenosa, para tratar los episodios agudos de infección por *P. falciparum* multirresistente. El fármaco es bastante tóxico y no es parasiticida de forma rápida; por este motivo nunca se utiliza en monoterapia, sino que se usa con frecuencia asociado a un antibiótico con actividad antipalúdica, como sulfamida o tetraciclina.

El fármaco mefloquina es un fármaco antipalúdico derivado del 4-quinolinmetanol que se utiliza para la profilaxis y el tratamiento del paludismo producido por P. *falciparum.* Proporciona un elevado grado de actividad frente a la mayoría de los parásitos resistentes a cloroquina. Sin embargo, se han descrito cepas de P. *falciparum* resistentes a mefloquina en el sudeste asiático.

Antagonistas del ácido fótico

Los parásitos protozoarios, al igual que otros organismos, precisan de ácido fólico para llevar a cabo la síntesis de ácidos nucleicos y, en última instancia, de ADN. Los protozoos son incapaces de absorber el folato exógeno y, por este motivo, son sensibles a los fármacos que inhiben la síntesis de folato. Los **antagonistas** del ácido fólico que son útiles para tratar las infecciones por protozoos incluyen las diaminopirimidinas (pirimetamina y trimetoprim) y las sulfamidas. Estas moléculas inhiben pasos diferentes de la ruta del ácido fólico. Las sulfamidas inhiben la conversión del ácido aminobenzoico en ácido dihidropteroico. Las diaminopirimidinas inhiben la dihidrofolato reductasa, lo que inhibe de forma eficaz la síntesis de tetrahidrofolato, un precursor necesario para la formación de purinas, pirimidinas y ciertos aminoácidos. Estos fármacos son eficaces a concentraciones muy inferiores a las necesarias para inhibir la enzima de los mamíferos, por lo que puede conseguirse la selectividad. Cuando se utiliza una diaminopirimidina junto a una sulfamida, se consigue un efecto **sinérgico** por inhibición de dos pasos de una misma ruta metabólica, lo que da lugar a una inhibición muy eficaz del desarrollo protozoario.

La diaminopirimidina trimetoprim se utiliza conjuntamente con sulfametoxazol para el tratamiento de la toxoplasmosis. Otra diaminopirimidina, pirimetamina, presenta una elevada afinidad por la dihidrofolato reductasa de los esporozoos y ha sido muy eficaz, en combinación con las sulfamidas, para el tratamiento del paludismo y la toxoplasmosis. La resistencia a los compuestos antifolato se debe a mutaciones puntuales específicas en el centro activo de la dihidrofolato reductasa del parásito y se encuentra restringido, en gran medida, a distintas especies de plasmodios.

Inhibidores de la síntesis de proteínas

Diversos antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas en las bacterias muestran también actividad antiparasitaria *in vitro* e *in vivo.* Entre ellos se encuentran clindamicina, espiramicina, tetraciclina y doxiciclina.

Clindamicina y las tetraciclinas son activas frente al género *Plasmodium,* el género *Babesia* y diversas amebas. El antibiótico doxiciclina se utiliza para la quimioprofilaxis del paludismo provocado por P. *falciparum* resistente a cloroquina, mientras que tetraciclina puede utilizarse junto a quinina para el tratamiento de la infección por P. *falciparum* resistente a cloroquina. Clindamicina puede ser útil en el tratamiento de la toxoplasmosis del sistema nervioso central. Espiramicina se recomienda como alternativa a los fármacos antifolato en el tratamiento de la toxoplasmosis. Aunque espiramicina parece disponer de actividad *in vitro* frente al género *Crypstosporidium,* no se ha demostrado que sea eficaz clínicamente frente a la criptosporidiosis humana. Algunos estudios recientes sugieren que paromomicina, un aminoglucósido clásico, puede ser, como mínimo, parcialmente eficaz en el tratamiento de la criptosporidiosis. Paromomicina, la cual no se absorbe de forma sistémica, se utiliza también como fármaco de segunda elección en el tratamiento de la amebiosis y la giardiosis.

Diamidinas

Pentamidina, una diamidina, es un compuesto relativamente tóxico. Se trata de un polication que puede interaccionar con el ADN o bien interferir en la captación y el funcionamiento de las poliaminas.

Pentamidina es eficaz para tratar las formas tisulares de leishmania y las formas precoces (presistema nervioso central) de la tripanosomiosis africana. Este fármaco no penetra en el sistema nervioso central y, por tanto, no es útil en los estadios tardíos de la infección por *Trypanosoma brucei gambiense.* La información reciente sugiere que pentamidina puede inhibir la actividad topoisomerasa II del cinetoplasto y puede actuar, en parte, frente a los tripanosomas mediante este mecanismo.

Nitroimidazoles

Los nitroimidazoles incluyen el bien conocido compuesto antibacteriano metronidazol, así como bencimidazol y tinidazol. El mecanismo de acción de estos compuestos es incierto. Se

ha sugerido que inhiben la síntesis de ADN y ARN, así como el metabolismo de la glucosa, e interfieren en la función mitocondrial. Metronidazol se une a los residuos de guanina y citosina del parásito, provocando la pérdida de la estructura helicoidal y la rotura de las cadenas de ADN.

Los nitroimidazoles presentan una excelente penetración en los tejidos corporales y son, por este motivo, particularmente eficaces para el tratamiento de la amebiosis diseminada. Metronidazol es el fármaco de elección para la tricomoniosis y es eficaz en el tratamiento de la giardiosis. Tinidazol parece ser más eficaz y menos mutagénico que el metronidazol, aunque aún no se ha comercializado en EE.UU.

Sesquiterpenos

Los sesquiterpenos son compuestos antimicrobianos representados por las artemisinas artemeter y artesunato. Estas moléculas reaccionan con el grupo hemo y originan lesiones por **radicales libres** en las membranas de los parásitos. Las artemisinas conforman el grupo de fármacos antimaláricos más activos y disponibles y originan una reducción fraccional de la biomasa del parásito de alrededor de 10^4 por ciclo asexual. Las artemisinas disponen de eficacia frente a pequeñas formas anulares y esquizontes en proceso de maduración de *P vivax* y *P falciparum,* estadios que presentan una menor sensibilidad a las quinolonas o quinina. Las formas anulares de un estadio más precoz se eliminan de inmediato (en un plazo comprendido entre 6 y 12 horas) tras la exposición a las artemisinas. Los derivados de las artemisinas también son capaces de reducir el porte de gametocitos y, por tanto, la transmisión. Estos fármacos disponen de una elevada eficacia cuando se emplean en combinación con mefioquina, halofantrina, y lumefantrina como tratamiento de la malaria grave, entre ella la ocasionada por *P. falciparum* resistente a diversos fármacos.

Otros fármacos antiprotozoarios

Se utilizan diversos fármacos en el tratamiento, cuyos mecanismos de acción (si es conocido) y aplicaciones clínicas se describen en la tabla 80-2.

FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS

La estrategia para la utilización de los fármacos antihelmínticos es bastante diferente de la utilizada en los fármacos para el tratamiento de la mayoría de infecciones protozoarias. La mayoría de fármacos antihelmínticos actúan frente a organismos adultos **no proliferativos,** mientras que los objetivos suelen ser células más jóvenes y rápidamente proliferativas en el caso de los protozoos. El ciclo vital de los helmintos es, con frecuencia, bastante complejo, y la adaptación a la supervivencia en el anfitrión humano depende en gran medida de: 1) la coordinación neuromuscular para los movimientos de nutrición y el mantenimiento de una localización favorable del gusano en el interior del anfitrión; 2) el metabolismo de los hidratos de carbono como principal fuente de energía, siendo la glucosa el sustrato primordial, y 3) la integridad microtubular, debido a que la puesta y eclosión del huevo, el desarrollo larvario, el transporte de glucosa y la secreción y actividad enzimática se encuentran alterados cuando se modifican los microtúbulos. La mayoría de los compuestos antihelmínticos actúan frente a una de estas funciones bioquímicas en el microorganismo adulto.

El mecanismo de acción y las indicaciones clínicas de los compuestos antihelmínticos más frecuentes se enumeran en la tabla 80-2.

Bencimidazoles

Los bencimidazoles son fármacos antihelmínticos de amplío espectro entre los que figuran mebendazol, tiabendazol y albendazol. La estructura básica de estos fármacos se compone de anillos de benceno e imidazol unidos entre sí. Se han propuesto tres mecanismos de acción para los bencimidazoles: 1) inhibición de la fumarato reductasa; 2) inhibición del transporte de glucosa, lo que provoca el agotamiento de las moléculas de glucógeno, la detención de la formación de ATP y la parálisis o la destrucción, y 3) alteración de la función microtubular. Los bencimidazoles inhiben el ensamblaje de los dímeros de tubulina en polímeros de tubulina de manera semejante a colchicina, un potente fármaco antimitótico y embríotóxico. Debido a que la tubulina desempeña una función clave para la motilidad del parásito, se considera que los fármacos como los bencimidazoles que se unen a la tubulina parasitaria, actúan frente a parásitos nematodos mediante la reducción o eliminación de su motilidad.

Los bencimidazoles presentan un amplio espectro de actividad, que abarca nematodos intestinales *(Ascarís, Tríchuris. Necator* y *Ancylostoma,* y *Enterobíus vermicularís),* y diversos cestodos *{Taenia, Hymenolepis* y *Echinococcus).* El fármaco tiabendazol actúa frente a los nematodos adultos y sus larvas y es útil en el tratamiento de la larva migratoria cutánea, la triquinosis y la mayoría de infecciones por nematodos intestinales. Por su parte, mebendazol es activo frente a los nematodos intestinales y los cestodos descritos previamente. Albendazol presenta un espectro similar al de mebendazol y podría disponer de una actividad mayor frente al género *Echinococcus.* Además de su actividad antihelmíntica de amplio espectro, albendazol es activo frente al genero *Gíardía* y parece constituir un fármaco prometedor en el tratamiento de la microsporidiosis intestinal en los pacientes aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Tetrahidropirimidinas

El pamoato de pirantel, una tetrahidropirimidina, es un agonista colinérgico que presenta un potente efecto sobre las células

musculares de los nematodos mediante la unión a los receptores colinérgicos, lo que provoca una despolarización celular y contracción muscular. Esta acción **paralizante** sobre los nematodos intestinales conduce a la expulsión del gusano del tubo digestivo del anfitrión.

El fármaco pamoato de pirantel no se absorbe fácilmente por el intestino y es activo frente al género *Ascaris*, oxiuros y ancilostoma duodenal. Un análogo de pirantel, oxantel, puede ser utilizado conjuntamente con aquel para proporcionar un tratamiento eficaz para los tres principales nematodos del suelo: *Ascaris*, ancilostomas y *Trichuris*.

Piperacinas

Los antihelmínticos derivados de piperacina incluyen piperacina y dietilcarbamacina. Se considera que piperacina actúa por medio de la hiperpolarización de la membrana muscular, lo que provoca una parálisis flaccida. La hipótesis actual sostiene que actúa frente a los nematodos como un agonista de baja potencia del ácido Y-aminobutírico (GABA). Dietilcarbamacina puede actuar mediante la estimulación de los receptores colinérgicos y la despolarización de las células musculares, con la consiguiente parálisis de los gusanos. Sin embargo, otros indicios han señalado que este fármaco potencia la adherencia de los leucocitos a las microfilarias y, por esta razón, puede actuar alterando la membrana de superficie del parásito o estimulando de forma directa las células fagocitarias.

Las piperacinas son activas frente al género *Ascaris* y oxiuros (E. *vermicularis)*. Además, dietilcarbamacina es activa frente a las filarias que provocan la ceguera de los ríos u oncocercosis *(Onchocerca volvulus)* y la filariosis linfática *(Wu~chereria bancrofti* y *Brugia malayí)*. No obstante, la destrucción de las microfilarias en los tejidos puede aumentar la patología debido a la respuesta inflamatoria del organismo anfitrión frente a los antígenos parasitarios liberados por el contacto con dietilcarbamacina. Los datos recientes indican que el tratamiento con dosis única con dietilcarbamacina puede producir efectos antiparasitarios similares a los obtenidos con ciclos de 14 a 21 días sin los efectos adversos graves observados en los regímenes con dosis múltiples.

Avermectinas

La molécula de ivermectina, una avermectina, actúa mediante la interacción con el canal del cloro en el complejo receptor GABA de los helmintos, inhibiendo de este modo las sinapsis gabaérgicas en el sistema nervioso periférico de los parásitos nematodos. Como consecuencia de ello, los parásitos se paralizan y pueden ser eliminados por el anfitrión. El fármaco inhibe también la función reproductora de la hembra adulta de *O. volvulus* y altera la capacidad de las microfilarias de esta especie para eludir el sistema inmunitario del anfitrión.

Aunque ivermectina se utiliza ampliamente para controlar las infecciones por nematodos residentes en el intestino en animales domésticos y de granja, su utilización en el ser humano se restringe principalmente al tratamiento de las filariosis linfática y ocular. Ivermectina es eficaz en el tratamiento de la estrongiloidiosis, así como frente a diversos parásitos nematodos intestinales frecuentes que incluyen representantes de los géneros *Ascaris*, *Trichuris* y *Enterobius*. Cuando se utiliza para el tratamiento de la filariosis, ivermectina presenta menos efectos secundarios que dietilcarbamacina y una dosis única puede eliminar las microfilarias hasta 6 meses. Ivermectina presenta un notable efecto sobre las microfilarias de *O. volvulus* residentes en los tejidos y reduce la gravedad de la patología ocular observada en la oncocercosis. Debido a su capacidad para reducir drásticamente el número de microfilarias presentes en la piel de los individuos con oncocercosis, ivermectina ha sido eficaz en la reducción de la transmisión de la oncocercosis en las áreas endémicas.

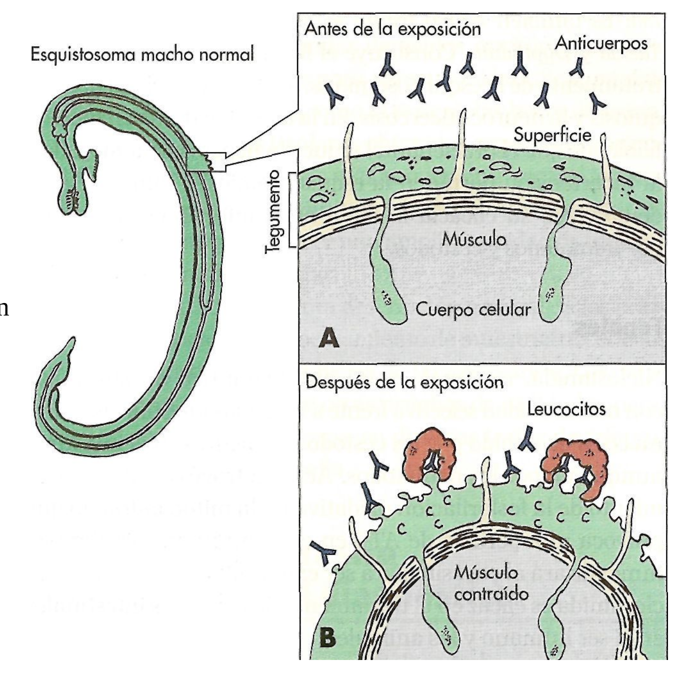


FIGURA 80-1. Previamente a la exposición a pracicuantel, el esquistosoma es capaz de evitar los numerosos anticuerpos dirigidos frente a antígenos de superficie e internos. A. Corte transversal de la superficie dorsal de un esquístosoma macho normal. Entre 1 y 2 s después de la exposición a pracicuantel, los músculos del esquistosoma se contraen debido al flujo hacia el interior de iones calcio hacia el tegumento del esquistosoma inducido por el fármaco. B. El cambio en la permeabilidad de la superficie del esquistosoma frente a los iones externos inicia la aparición de pequeños agujeros y estructuras similares a globos, haciendo que el parásito sea vulnerable a la adhesión de los leucocitos del organismo anfitrión mediada por los anticuerpos, lo que destruye al helminto. (Tomado de Wingard LB Jr et al. *Human pharmacology: Molecular to clinlcal*, St Louis, 1991, Mosby.)

Piracinoisoquinolinas

El fármaco pracicuantel, una piracinoisoquinolina, es un antihelmíntico que dispone de actividad frente a un amplio espectro de tremátodos y cestodos. El fármaco es captado rápidamente por los helmintos sensibles, en los cuales actúa como **agonista del calcio.** La entrada de calcio en diversas células comporta una elevación de las concentraciones intraceulares de este catión, lo que origina una contracción muscular tetánica y la destrucción del tegumento. Pracicuantel parece actuar de manera conjunta con el sistema inmunológico del anfitrión para producir un efecto antihelmíntico sinérgico. El fármaco produce la rotura de la superficie y el tegumento del parásito, permitiendo a los anticuerpos atacar los antígenos del parásito que normalmente no se encuentran expuestos en la superficie (figura 80-1). Es probable que los daños irreversibles ocasionados al parásito tengan lugar cuando el complemento o los leucocitos del anfitrión son reclutados hacia los lugares donde se han unido los anticuerpos.

Pracicuantel presenta una actividad de espectro muy amplio frente a los tremátodos, como algunas especies de los géneros *Fasciolopsis, Clonorchis, Opistorchis, Paragonimus* y *Schistosoma.* Es también activo frente a cestodos como *Echínococcus, Taenia* y *Dypilidum.* Constituye el fármaco de elección para el tratamiento de la esquistosomiosis, la clonorquiosis, la opistorquiosis y la neurocisticercosis. En la actualidad existen indicios fiables de que el pracicuantel reduce la hepatosplenomegalia y la hipertensión portal en la esquistosomiosis. También se ha demostrado su eficacia frente a otras infecciones frecuentes por tremátodos y cestodos.

Fenoles

Niclosamida, un fenol, es un antihelmíntico no absorbible con una actividad selectiva frente a las tenias intestinales. El fármaco es absorbido por los cestodos residentes en el intestino, aunque no por los nematodos. Actúa a través del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, lo que provoca una pérdida de ATP en el helmint; esto finalmente inmovilizará al parásito para ser expulsado con las heces. Niclosamida es eficaz en el tratamiento de las tenias intestinales en el ser humano y los animales.

Otros fármacos antihelmínticos

La tabla 80-2 describe otros fármacos antihelmínticos como oxamniquina, metrifonato y suramina. Estos compuestos son considerados generalmente secundarios para el tratamientc de las infecciones por tremátodos (oxamniquina y metrifonato) y filarias (suramina).

PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son los obstáculos para el tratamiento y la profilaxis eficaces de las enfermedades parasitarias en los países en vías de desarrollo?
2. ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento antiparasitario y en qué se diferencia del tratamiento antibacteriano?
3. ¿Por qué son importante los análogos de la aminoquinolina?
4. ¿En qué se diferencia la estrategia de utilización de fármacos antihelmínticos de la de los compuestos administrados en las infecciones por protozoos?

Bibliografía

Abiose A: Onchocercal eye disease and the impact of Mectizan treatment, *Ann Twp MedParasltol* 92:S11-S22, 1998.

Doenhoff MJ et al: Resistance of *Schistosoma mansoni to* prazquantel: Is there a problem? *Trans R Soc Trop Med* Hyg 96:465-469,2002.

Edwards G, Krishna S: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of parasitic infections, *Eur J Clin* Afi-*crobiolInfectDis* 23:233-242, 2004.

Faubert G: Immune response to *Giardia duodenalís, Clin Microbicl Rev* 13:35-54, 2000.

Gardner TB, Hill DR: Treatment of giardiasis, *Clin Microbiol Rev* 14:114-128,2001.

Geertz S, Gryseels B: Drug resistance in human helminthes: Current situation and lesions from livestock, *Clin Microbiol Rev* 13:207-222,2000.

Gilbert DN et al, editors: *The Sanford guide to antimicrobíal therapy.* ed 34, Hyde Park, Vt, 2004, Antimicrobíal Therapy Inc.

Talisuna AO, Bloland P, DAlessandro U: History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance, *Clin Microbiol Rev* 178:235-254, 2004.

Wingard LB Jr et al, editors: *Human pharmacology: Molecular to clínical,* StLouis, 1991, Mosby.

CAPÍTULO 81

Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis

El diagnóstico de las parasitosis puede ser muy difícil, principalmente en un marco no endémico. Las manifestaciones clínicas de las parasitosis rara vez son lo suficientemente específicas para que el médico considere la posibilidad de estos procesos y las pruebas habituales de laboratorio pocas veces resultan de utilidad. Aunque la **eosinoflia** periférica se encuentra ampliamente reconocida como un indicador útil de parasitosis, este fenómeno es únicamente característico de la infección por helmintos e, incluso en estos casos, con frecuencia está ausente. Por estos motivos, el médico debe mantener un elevado índice de sospecha y debe basarse en unos antecedentes detallados de viajes, ingestión de alimentos, transfusiones y características socioeconómicas para sospechar la posibilidad de una parasitosis. El diagnóstico adecuado requiere que: 1) el médico considere la posibilidad de la parasitosis, 2) se obtengan las muestras apropiadas y se trasladen al laboratorio dentro del tiempo adecuado, 3) el laboratorio realice, de forma competente, los procedimientos apropiados para la recuperación e identificación del agente etiológico, 4) los resultados de las pruebas de laboratorio se comuniquen de forma eficaz al médico, y 5) los resultados sean interpretados de forma correcta por el médico y aplicados para el tratamiento adecuado del paciente. Además, para la mayoría de enfermedades parasitarias, la selección de la prueba adecuada y su interpretación se basan en la comprensión del **ciclo vital** del parásito, así como de la **patogenia** del proceso de la enfermedad en el ser humano.

Se han descrito numerosos métodos para el diagnóstico de las parasitosis (cuadro 81-1). Algunos de ellos son útiles para detectar una amplia variedad de parásitos y otros son particularmente útiles para únicamente uno o un reducido número de parásitos. Aunque el elemento clave de la microbiología clínica diagnóstica corresponde al aislamiento del agente patógeno etiológico en el cultivo, el diagnóstico de las parasitosis se elabora casi exclusivamente a partir de la demostración morfológica (normalmente microscópica) de la presencia de los parásitos en el material clínico. Ocasionalmente, la detección de una respuesta humoral específica (diagnóstico serológico) ayuda a establecer el diagnóstico. La detección de los antígenos del parásito en suero, orina o heces proporciona actualmente un rápido y sensible medio de diagnóstico de la infección por ciertos organismos. De la misma forma, los nuevos análisis basados en sondas de ácidos nucleicos, pueden ser unos excelentes medios para detectar e identificar parásitos en muestras biológicas como la sangre, las heces, la orina, el esputo y las biopsias tisulares obtenidas a partir de pacientes infectados. En general, es más conveniente para el laboratorio ofrecer un número limitado de pruebas efectuadas de forma competente que ofrecer una amplia variedad de pruebas infrecuentes y mal realizadas.

Este capítulo contiene una descripción general de los principios de la recogida y el procesamiento de muestras necesarios para el diagnóstico de la mayoría de las parasitosis. Los detalles específicos de estos y de otras pruebas de utilidad general y limitada pueden encontrarse en diversos textos de referencia incluidos en la Bibliografía.

Ciclo vital del parásito como ayuda en eü fepoclitk©

Los parásitos pueden presentar ciclos vitales complejos que afectan a un único o a múltiples anfitriones. La comprensión de los ciclos vitales de los organismos parásitos es la clave para entender las importantes características de la distribución geográfica, la transmisión y la patogenia de numerosas enfermedades parasitarias. Los ciclos vitales de los parásitos proporcionan también con frecuencia indicios útiles para el diagnóstico. Por ejemplo, en el ciclo vital de las filarías que infectan al ser humano, ciertas especies, como *Wuchereria bancrofti*, presentan una **«periodicidad nocturna»,** en la que se observa un gran número de microfilarias en la sangre peri-

CUADRO 81-1. Métodos de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad parasitaria

- Examen macroscópico
- Examen microscópico
  - En fresco
  - Tinciones permanentes
  - Concentrados de heces
- Examen serológico
  - Respuesta de anticuerpos
  - Detección de antígenos
- Hibridación de ácidos nucleicos
  - Sondas y técnicas de amplificación
  - Detección
  - Identificación
- Cultivo
- Inoculación a animales
- Xenodiagnóstico

férica durante la noche. La obtención de muestras sanguíneas en estos pacientes durante el horario diurno puede ser incapaz de detectar las microfllarias, mientras que las muestras de sangre recogidas entre las 10 p.m. y las 4 a.m. pueden revelar la presencia de numerosas microfllarias. De igual modo, los nematodos intestinales como *Ascaris lumbricoides* y anci-lostoma duodenal que residen en la luz intestinal, producen gran cantidad de huevos que pueden ser detectados fácilmente en las heces de los pacientes infectados. Por el contrario, otro nematodo intestinal, *Strongyloides stercolaris,* deposita sus huevos en la pared del intestino en lugar de en la luz intestinal. Como consecuencia de esta estrategia, los huevos rara vez son observados en la exploración de las heces; por ello el parasitólogo debe tratar de detectar las larvas con el fin de elaborar este diagnóstico. Finalmente, los parásitos pueden provocar síntomas clínicos en un momento en el que las formas diagnósticas no se encuentran todavía presentes en el sitio habitual. Por ejemplo, la migración de las larvas a través de los tejidos en ciertas infecciones intestinales por nematodos puede dar lugar a una intensa sintomatología semanas antes de que los huevos característicos se encuentren presentes en las heces.

Consideraciones diagnósticas generales

No está de más insistir en la importancia de una recolección de muestras adecuada, el número y la cronología de obtención de las muestras, el tiempo necesario para su transporte hasta el laboratorio y el rápido examen por un profesional con experiencia. Debido a que la mayoría de las exploraciones e identificaciones parasitológicas se basan totalmente en el reconocimiento de la morfología característica de los organismos, cualquier entidad que pueda ocultar o distorsionar el aspecto morfológico del parásito puede originar una identificación incorrecta o un diagnóstico erróneo. Como se ha destacado previamente en el cuadro 81-1, pueden existir alternativas a la microscopía para la identificación y detección de ciertos parásitos. Estas pruebas (p. ej., detección de antígenos, sondas de ácidos nucleicos), aunque son actualmente infrecuentes, pueden llegar a aplicarse de forma amplia en el futuro. Es posible que constituyan unas pruebas diagnósticas más rápidas, sensibles y específicas para las parasitosis. Estas opciones de pruebas diagnósticas pueden ampliar el número de pruebas realizables en numerosos laboratorios, permitiendo que los laboratorios con una experiencia limitada en parasitología ofrezcan pruebas diagnósticas para ciertas enfermedades parasitarias. En la tabla 81-1 se enumeran los procedimientos diagnósticos frecuentes e infrecuentes y las muestras que deben recogerse en ciertas parasitosis.

Parasitosis del tubo digestivo o urogenital

Los protozoos y los helmintos pueden colonizar o infectar el tubo digestivo y el aparato urogenital del ser humano. Los más frecuentes de estos parásitos son las amebas, los flagelados y los nematodos (tabla 81-2). Sin embargo, también puede observarse la infección por trematodos, cestodos o parásitos ciliados, coccidios o microsporidios.

En las infecciones intestinales y urogenitales, ei mero examen en fresco o la tinción de frotis resultan, con frecuencia, inadecuadas. La recogida repetida de muestras y la repetición de pruebas son, a menudo, necesarias para optimizar la detección de los organismos que son diseminados de manera intermitente o en número fluctuante. La concentración de las muestras mediante técnicas de sedimentación o flotación puede ser necesaria para detectar cifras reducidas de huevos (gusanos) o quistes (protozoos) en las muestras fecales.

En algunos casos se deben examinar otras muestras diferentes a las heces u orina (tabla 81-1). La detección óptima de los patógenos del intestino delgado, como *Giardia lamblia (duodenalis)* y *S. stercoralis*, puede implicar la aspiración de los contenidos duodenales o, incluso, una biopsia intestinal. De igual forma, la detección de parásitos colónicos como *Entamoeba histolytica* y *Schistosoma mansoni* puede precisar una exploración proctoscópica o sigmoidoscópica con aspiración o una biopsia de las lesiones de la mucosa. La obtención de muestras de la piel perianal es un medio útil para recuperar los huevos de *Enterobius vermicularis* (oxiuros) o parásitos del género *Taenia* (tenias).

RECOGIDA DE MUESTRAS FECALES

Los pacientes, los médicos y el personal de laboratorio deben estar instruidos apropiadamente sobre la recogida y control de muestras. Las muestras fecales deben recogerse en un contenedor limpio, de boca ancha e impermeable al agua, con una tapa que encaje adecuadamente para asegurar que se mantie-

TABLA 81-1. Localizaciones corporales, recogida de muestras y procedimientos diagnósticos en infecciones parasitarias seleccionadas

Microorganismo infeccioso	Tipos de muestra	Métodos de recogida	Procedimiento diagnóstico
Sangre			
Género *Plasmodium,* género *Babesia,* filaría	Sangre completa anticoagulada	Punción venosa	Examen microscópico (tinción Giemsa) o tinción fluorescente con naranja de acridina Extensión fina Extensión gruesa Concentración de sangre (filaría) Serología Anticuerpos Antígenos
Médula ósea			
Género *Leishmania*	Aspirado Suero	Estéril Punción venosa	Examen microscópico (tinción Giemsa) Cultivo Serología (anticuerpos)
Sistema nervioso central			
Género *Acanthamoeba,* género *Naeglería,* tripanosomas, *Angiostrongylus cantonensis*	Líquido cefalorraquídeo Suero	Estéril Punción venosa	Examen microscópico En fresco Tinción permanente Cultivo Serología (anticuerpos)
Úlceras cutáneas			
Género *Leishmania*	Aspirado Biopsia Suero	Estéril y frotis Estéril, no estéril para la histología Punción venosa	Examen microscópico (tinción Giemsa) Cultivo Serología (anticuerpos)
Ojos			
Género Acanthamoeba	Raspados corneales Biopsia de córnea	Suero fisiológico estéril, frotis secado al aire Suero fisiológico estéril	Examen microscópico En fresco Tinciones permanentes Cultivo
Tubo digestivo			
Entamoeba histolytica	Heces en fresco Heces conservadas Material de sigmoidoscopia Suero	Contenedor impermeabilizado Formol, PVA En fresco, PVA Frotis de Schaudinn Punción venosa	Examen microscópico En fresco Tinción permanente Serología Antígenos (heces) Anticuerpos (suero) Cultivo
Género *Giardia*	Heces en fresco Heces conservadas Contenidos duodenales	Contenedor impermeabilizado Formol, PVA Entero-Test o aspirado	Examen microscópico En fresco Tinción permanente Antígenos IFA EIA Cultivo
Género *Cryptosporidium*	Heces en fresco Heces conservadas Biopsia	Contenedor impermeabilizado Formol, PVA Suero fisiológico	Examen microscópico (tinción acidorresistente) Antígenos IFA EIA

(Continúa)

ne una humedad adecuada. Las muestras no deben contaminarse con agua, tierra u orina, debido a que el agua y la tierra pueden contener organismos vivos libres que pueden provocar alteraciones en los parásitos humanos y la orina puede destruir los trofozoítos móviles y favorecer la eclosión de los huevos de los helmintos. Las muestras fecales no deben contener bario, bismuto, ni medicamentos que contengan aceite mineral, antibióticos, fármacos antipalúdicos ni otras sustancias quí-

TABLA 81-1. Localizaciones corporales, recogida de muestras y procedimientos diagnósticos en infecciones parasitarias seleccionadas *(cont.)*

Microorganismo infeccioso	Tipos de muestra	Métodos de recogida	Procedimiento diagnóstico
Microsporidia	Heces en fresco	Contenedor impermeabilizado	Examen microscópico
	Heces conservadas	Formol, PVA	Tinción Giemsa
	Contenidos duodenales	Aspirado	Tinción Gram
	Biopsia	Suero fisiológico	Tinción cromotropa
Oxiuros	Frotis de huellas anales	Tira adhesiva de celofán	Examen macroscópico Examen microscópico (huevos)
Helmintos	Heces en fresco	Contenedor impermeabilizado	Examen macroscópico (adultos)
	Heces conservadas	Formol, PVA	Examen microscópico (larvas y huevos)
	Suero	Punción venosa	Serología (anticuerpos) Cultivo (género *Strongyloides)*
Hígado, bazo			
£ hlstolytica, género *Leishmania*	Aspirados	Estéril, recogido en cuatro alícuotas separadas (hígado)	Examen microscópico En fresco
	Biopsia	Estéril; no estéril para la histología	Tinciones permanentes
	Suero	Punción venosa	Serología Antígenos Anticuerpos Cultivo
Pulmones			
De forma infrecuente: amebas (£ *histolytica),* tremátodos *(Paragonimus westermani),* larvas *(Strongyloides stercoralis)* o elementos ganchosos de cestodos	Esputo	Inducido, sin conservantes	Examen microscópico
	Lavado	Sin conservantes	Tinción Giemsa
	Aspirado transbronquial	Frotis secados al aire	Tinción Gram
		Similar a lo anterior	Hematoxilina-eosina
	Biopsia por escobillado	Preparación en fresco	Antígenos
	Biopsia abierta de pulmón	No estéril para la histología	IFA EIA Suero (anticuerpos)
Músculos			
Trichinella spiralis	Biopsia	No estéril para la histología	Examen microscópico (tinciones permanentes''
Trypanosoma cruzi	Suero	Punción venosa	Serología Anticuerpos Antígenos
Piel			
Onchocerca volvulus, género *Leishmania*	Raspados	Asépticos, frotis o en vial	Examen microscópico
	Trozos de piel	Sin conservantes	En fresco
	Biopsia	No estéril para la histología	Tinciones permanentes
Larva migrans cutánea	Suero	Punción venosa	Serología (anticuerpos) Cultivo (género *Leishmania)*
Sistema urogenital			
Tríchomonas vaginalis	Flujo vaginal	Escobillones con suero fisiológico, medio de cultivo	Examen microscópico En fresco
	Secreciones prostáticas		
	Flujo uretral	Similar a lo anterior	Tinciones permanentes Antígenos (IFA) Cultivo (7'. *vaginalis)* Serología (anticuerpos) Sondas de ácido nucleico (7'. *vaginalis)*
Schistosoma haematobium	Orina	Muestra única sin conservantes	Examen microscópico
	Biopsia	No estéril para la histología	

EIA, enzimoinmunoanálisis; IFA, ¡nmunofluorescencia; PVA, alcohol polivinílico.

micas debido a que dichos compuestos influyen en la detección de los parásitos intestinales. La recogida de muestras debe retrasarse entre 5 y 10 días para permitir que desaparezca el bario y, como mínimo, 2 semanas para permitir que los parásitos intestinales se recuperen de los efectos tóxicos (aunque no curativos) de fármacos antibióticos como tetraciclina.

TABLA81-2. Parásitos intestinales identificados con mayor frecuencia en tos laboratorios de EE.UU. (1995)

Microorganismo	**Muestras positivas Pacientes (n = 1537)**
Giardia lamblia (duodenalis)	58,3
Cryptosporidium parvum	*7A*
Dientamoeba fragilis	6,6
Ascaris lumbricoides	4,7
Entamoeba histolytica	4,3
Tríchurís trichiura	3,8
Anquilostoma duodenal	3,4
Enterobius vermicularis	3,4
Strongyloides stercoratis	3,3
Hymenolepisnana	1,5
Isospora sp.	0,8
Microsporidia	0,5
Clonorchis sp. u *Opisthorchis* sp.	0,3
Otros helmintos	1,7

Modificado de Valenstein P et al: *Arch Pathol Lab Med* 120:206-211, 1996.

Deben recogerse muestras fecales después de administrar un purgante cuando no se detectan los organismos en muestras fecales normales; sin embargo, únicamente ciertos laxantes (sulfato de sodio y bifosfato sódico tamponado *[Phospho-Soda])* son satisfactorios. Puede examinarse una serie de muestras después de un purgante en lugar de o en sustitución de una serie de muestras recogidas con tránsito normal.

Las muestras fecales formadas sin conservantes han de llegar al laboratorio durante las 2 primeras horas siguientes a su evacuación. Si las heces son líquidas y, por tanto, tienen una mayor probabilidad de contener trofozoítos, deben remitirse al laboratorio para su examen en 30 minutos. Las heces blandas o de escasa consistencia deben examinarse a lo largo de la hora posterior a su expulsión. Todas las muestras fecales en fresco deben introducirse en sustancias conservantes como formol al 10%, alcoholpolivinilo (PVA), formol-mertiolato yodado o formol-acetato de sodio (SAF) cuando no sea posible llevar a cabo su análisis dentro de los límites de tiempo recomendados. Las muestras fecales deben almacenarse a 4 °C, pero no deben ser incubadas ni congeladas.

La cifra de muestras necesarias para demostrar la presencia de parásitos intestinales varía en función de la calidad de la muestra remitida, la exactitud de la exploración realizada, la gravedad de la infección y el objetivo de la exploración. Si el médico únicamente está interesado en determinar la presencia o ausencia de helmintos, una o dos exploraciones pueden bastar, siempre y cuando se empleen métodos de concentración. Se recomienda una serie de tres muestras fecales en

TABLA 81-3. Número de muestras requeridas para detectarlos parásitos intestinales

Número de muestras por paciente	**Porcentaje detectado de pacientes infectados***
1	91,9
2	97,6
3	99,8
4	99,9

Modificado de Valenstein P et al: *Arch Pathol Lab Med* 120:206-211, 1996. **n:* 1159.

cualquier exploración parasitaria habitual. El análisis de tres muestras por medio de diversas técnicas garantiza la detección de más del 99% de las infecciones. En un estudio realizado en EE. UU., la exploración de tres muestras detectó el 9 9,8 % de los pacientes infectados, mientras que la exploración de cuatro muestras reveló el 0,1% adicional (tabla 81-3).

Es inadecuada la recogida de múltiples muestras de un paciente en un mismo día. Tampoco se recomienda remitir las tres muestras una cada día durante 3 días consecutivos. La serie de tres muestras debe ser recogida en un período de tiempo no superior a 10 días. Muchos parásitos no aparecen en las muestras fecales en concentraciones suficientes en un día; sin embargo, la recogida de muestras en días alternos tiende a mostrar un porcentaje superior de hallazgos positivos.

Se ha comprobado que el envío de heces de pacientes con diarrea de origen hospitalario (inicio más de 3 días después del ingreso) para su examen parasitológico suele ser inadecuado en EE.UU. Ello se debe a que la frecuencia de adquisición de los parásitos protozoarios o helmínticos en un hospital es infrecuente. Una petición de exploración de heces en busca de huevos y parásitos en un paciente hospitalizado debe acompañarse de una sólida base clínica y únicamente después de haber descartado las causas más frecuentes de diarrea adquirida en el hospital (p. ej., antibióticos).

TÉCNICAS DE EXAMEN DE LAS HECES

Las muestras deben examinarse sistemáticamente por un microscopista experto en huevos y larvas de helmintos, así como en protozoos intestinales. Para una detección óptima de estos diversos agentes infecciosos, se precisa la combinación de diversas técnicas de examen.

Examen macroscópico

Debe examinarse la consistencia de la muestra fecal, así como la presencia de sangre, mucosidad, gusanos y proglótides.

Examen en fresco directo

Las heces en fresco deben ser examinadas con el microscopio mediante la técnica de examen en fresco con yodo y suero fisio-

lógico para detectar trofozoítos móviles o larvas (especie *Strongyloides).* Los exámenes en fresco con yodo y suero fisiológico se utilizan también para detectar huevos de helmintos, quistes protozoarios y células del organismo anfitrión como leucocitos y hematíes. Esta técnica también es útil para examinar material procedente de esputo, orina, raspados vaginales, aspirados duodenales, sigmoidoscopia, abscesos y muestras de biopsia tisular.

Concentración

Todas las muestras fecales deben conservarse en formol al 10% con el fin de mantener la morfología del parásito y deben ser concentradas mediante un método como la sedimentación con formol-acetato de etilo (o formol-éter) o la flotación con sulfato de cinc. Estos métodos separan los quistes protozoarios y los huevos de helmintos de la carga de material fecal y, por tanto, potencian la capacidad de detectar concentraciones reducidas de organismos que normalmente se obviarían mediante la utilización exclusiva de un frotis directo. Después de la concentración, el material es teñido con yodo y examinado en el microscopio.

Extensiones en portaobjetos teñidas permanentemente

La detección y la correcta identificación de protozoos intestinales depende, con frecuencia, del examen de un frotis teñido permanentemente. Estas extensiones proporcionan un registro permanente de los organismos protozoarios que se identifican. Los detalles citológicos revelados por uno de los métodos de tinción permanente son esenciales para una identificación fidedigna y la mayoría de identificaciones deben considerarse provisionales hasta que sean confirmadas mediante una extensión teñida permanentemente. Las tinciones permanentes que suelen utilizarse son el tricromo, la hematoxilina férrica y la hematoxilina-ácido fosfotungsténico. Las extensiones se elaboran a partir de preparaciones de frotis de material fecal en fresco que se introducen en una solución fijadora de Schauddin o mediante la fijación de una pequeña cantidad de material fecal en fijador PVA.

RECOGIDA Y EXAMEN DE OTRAS MUESTRAS DIFERENTES A LAS HECES

Con frecuencia, deben recogerse y examinarse muestras diferentes a las heces para diagnosticar infecciones por patógenos intestinales. Entre estas muestras se encuentran las muestras perianales, material de sigmoidoscopia, aspirados de contenidos duodenales y abscesos hepáticos, así como esputo, orina y muestras urogenitales.

Muestras perianales

La recogida de muestras perianales suele ser necesaria para el diagnóstico de las infecciones por oxiuros (E. *vermicularis)* y, en ocasiones, por organismos incluidos en el género *Taenia* (tenias). Los métodos incluyen la preparación de una tira de celulosa transparente o una compresa anal. La preparación de la tira adhesiva de celulosa es el método de elección para la detección de los huevos de oxiuros. Las muestras obtenidas por cualquiera de los métodos deben obtenerse durante la mañana antes de que el paciente se bañe o acuda al retrete. El método de la cinta adhesiva precisa que la superficie adhesiva de la cinta se encuentre apretada firmemente contra los pliegues perianales derecho e izquierdo y, posteriormente, se extienda en la superficie de un portaobjetos para microscopio. Del mismo modo, la compresa anal debe pasarse suavemente sobre el área perianal y a continuación ser transportada a un laboratorio para su examen microscópico. Con cualquiera de ambos métodos de recogida, las tiras o las compresas se deben mantener a 4 °C cuando el transporte al laboratorio vaya a sufrir algún retraso.

Material de sigmoidoscopia

El material procedente de la sigmoidoscopia puede ser útil en el diagnóstico de la infección por E. *histolytica* que no haya sido detectada por las exploraciones fecales habituales. Las muestras se componen de material raspado o aspirado de la superficie de la mucosa. Deben tomarse muestras en, como mínimo, seis áreas. Posteriormente a la recogida de muestras, el material debe introducirse en un tubo con suero fisiológico al 0,8 5 % y debe conservarse templado durante el transporte al laboratorio. Las muestras deben ser examinadas inmediatamente para detectar la presencia de trofozoítos móviles.

Aspirados duodenales

La muestra y el examen de los contenidos duodenales es un medio de recuperación de larvas de *Strongyloides,* huevos de *Clonorchís, Opisthorchis* y *Fasciola,* y otros parásitos del intestino delgado, como organismos incluidos en los géneros *Giardia, Isospora* y *Cryptosporidíum.* Las muestras se pueden obtener por intubación endoscópica o mediante la utilización de una cápsula entérica o prueba del cordón. La biopsia endoscópica de la mucosa del intestino delgado puede revelar organismos pertenecientes a *Giardia o Cryptosporidíum,* microsporidios y larvas de *Strongyloides.* Las muestras deben recogerse en suero fisiológico y ser transportadas directamente al laboratorio para su examen microscópico.

Aspirado de abscesos hepáticos

Las lesiones supurativas del hígado y de los espacios subfrénicos pueden deberse a la infección por E. *histolytica* (amebiosis extraintestínal). Este trastorno puede presentarse en ausencia de cualquier antecedente de infección intestinal sintomática. La muestra debe recogerse a partir del margen de un absceso hepático en lugar de a partir del centro necrótico. La primera porción extraída suele presentar un aspecto blanco-amarillento y rara vez contiene amebas. Las últimas porciones, que

son de color rojizo, contienen organismos con una mayor probabilidad. Se deben extraer, al menos, dos porciones independientes de material exudativo. Con posterioridad a la aspiración, el colapso del absceso y la ulterior entrada de flujo sanguíneo comportan, a menudo, la liberación de amebas a partir del tejido. Las siguientes aspiraciones pueden presentar una mayor probabilidad de revelar organismos. El material aspirado debe ser remitido inmediatamente al laboratorio.

Ocasionalmente, los parásitos intestinales pueden ser detectados en el esputo. Este es el caso de las larvas de algunas especies de *Ascaris, Strongyloides* y ancilostoma duodenal; partes ganchosas de cestodos, y protozoos intestinales como E. *histolytica* y miembros de *Cryptosporidium.* La muestra se debe obtener a partir de una expectoración profunda, en lugar de saliva, y debe ser transportada de inmediato al laboratorio. El examen microscópico debe incluir preparaciones de tinción permanente y examen en fresco con suero fisiológico.

Orina

El examen de las muestras de orina puede ser útil para el diagnóstico de infecciones por *Schistosoma haematobium* (así como por otras especies en algunos casos) y por *Trichomonas vagínalis.* La detección de huevos presentes en orina puede llevarse a cabo mediante la detección directa o bien mediante la concentración por la técnica de centrifugación de sedimentación. Los huevos pueden estar atrapados en la mucosidad o el pus y se encuentran con mayor frecuencia en las últimas gotas de la muestra que en la primera porción de ella. La producción de huevos de *Schistosoma* es variable, por lo que se deben efectuar exploraciones a lo largo de varios días. *Trichomonas vaginalis* se puede detectar en el sedimento urinario de pacientes masculinos y femeninos.

Muestras urogenitales

Se obtienen muestras urogenitales cuando se sospecha una infección con T. *vaginalis.* La identificación se basa en el examen de una preparación fresca de secreciones vaginales o uretrales, secreciones prostéticas o de sedimento urinario. La muestra se debe introducir en un recipiente con una pequeña cantidad de solución salina al 0,85% para enviarse de inmediato al laboratorio para su examen. Si no se detectan organismos en la preparación, se puede hacer un cultivo.

Parasitosis de sangre y tejidos

Los parásitos localizados en la sangre o en tejidos del organismo anfitrión son más difíciles de detectar que los parásitos intestinales y urogenitales. El examen microscópico de la sangre es un medio directo y útil para la detección de parásitos del paludismo, tripanosomas y microfilarias. No obstante, la concentración de organismos fluctúa con frecuencia; por tanto, se precisa la recogida de múltiples muestras durante varios días. La realización tanto de preparaciones en fresco (microfilarias y tripanosomas) como de extensiones finas o gruesas de sangre con tinción permanente constituye el elemento central del diagnóstico. El examen del esputo puede revelar la presencia de huevos de helmintos (tremátodos pulmonares) o larvas (géneros *Ascaris* y *Strongyloides)* tras someter la muestra a técnicas de concentración adecuadas. La biopsia cutánea (oncocercosis) o muscular (triquinosis) puede ser necesaria para el diagnóstico de algunas infecciones por nematodos (véase tabla 81-1).

EXTENSIÓN DE SANGRE

El diagnóstico clínico de parasitosis como el paludismo, la leishmaniosis, la tripanosomiosis y la filariosis se basa ampliamente en la recogida de muestras de sangre en momentos apropiados y el examen microscópico por un experto de extensiones gruesas y finas de sangre adecuadamente preparadas y teñidas. El tiempo óptimo para la obtención de sangre para el examen parasitológico varía según el parásito sospechado.

Debido a que el paludismo es una de las pocas parasitosis que puede amenazar la vida, la recogida de sangre y el examen de las extensiones debe realizarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Los laboratorios que ofrecen este servicio deben estar preparados para hacerlo durante las 24 horas a lo largo los 7 días de la semana. Puesto que los valores de parasitemia pueden ser bajos o fluctuantes, se recomienda obtener muestras para repetir las extensiones de sangre y examinarlas a las 6, 12 y 24 horas después de la muestra inicial. La detección de tripanosomas en sangre es posible, de forma ocasional, durante la fase aguda precoz de la enfermedad. *Trypanosoma cruzí* (enfermedad de Chagas) puede detectarse también durante los períodos febriles subsiguientes. Después de varios meses o incluso un año, los tripomastigotes de la tripanosomiosis africana *(Trypanosoma brucei rhodesiense* y *T. b. gambiense)* se detectan mejor en el líquido cefalorraquídeo que en la sangre. Las extensiones de sangre para la detección de las microfilarias nocturnas (*W. bancrofti* y *Brugia malayi)* deben prepararse entre las 10 p.m. y las 4 a.m., mientras que las extensiones para el *Loa loa* diurno se efectúan al mediodía.

Se preparan dos tipos de extensiones de sangre para el diagnóstico de las parasitosis en sangre, las extensiones finas y las gruesas. Aunque las preparaciones en fresco de las extensiones de sangre pueden estudiarse en busca de parásitos móviles (microfilarias y tripanosomas), la m^oría de laboratorios proceden directamente a la preparación de extensiones finas y gruesas para su tinción. En las extensiones finas, la sangre se extiende sobre el portaobjetos en una capa fina (unicelular) y los hematíes permanecen intactos después de la tinción. En las extensiones gruesas, los hematíes son Usados con anterioridad a la tinción y únicamente son visibles

los leucocitos, las plaquetas y los parásitos (en caso de estar presentes). Las extensiones gruesas permiten examinar una mayor cantidad de sangre, aumentando la posibilidad de detectar infecciones con parasitemias bajas. No obstante, la mayor distorsión de los parásitos dificulta especialmente la identificación de las especies implicadas mediante estas preparaciones. La utilización correcta de esta técnica precisa una gran experiencia y destreza.

En algunas ocasiones se pueden utilizar otros métodos de concentración de la sangre para la detección de infecciones con parasitemias bajas. Otros métodos de concentración empleados para la detección de parásitos en sangre son la utilización de la centrifugación del microhematócrito, el examen de las preparaciones de la capa sobrenadante, una técnica de triple centrifugación para la detección de concentraciones bajas de tripanosomas y una técnica de filtración de membrana para la detección de microfilarias.

Una vez preparadas, las extensiones de sangre deben someterse a un procedimiento de tinción. La tinción más fiable de los parásitos sanguíneos corresponde a la tinción de Giemsa tamponada a pH 7,0 a 7,2, aunque algunas veces se pueden utilizar tinciones especiales para identificar especies de microfilarias. La tinción de Giemsa es particularmente útil para la tinción de protozoos (plasmodios y tripanosomas). Sin embargo, la vaina de las microfilarias no siempre se tiñe por este método; en este caso, pueden utilizarse tinciones basadas en la hematoxilina.

MUESTRAS NO SANGUÍNEAS

Según la presentación clínica y las consideraciones epidemiológicas, deben examinarse tejidos o líquidos corporales diferentes a la sangre. Los frotis y los concentrados del líquido cefalorraquídeo son necesarios para detectar los trofozoítos de *Naegleria,* los tripanosomas y larvas de *Angiostrongylus cantonensis* en el interior del sistema nervioso central. El líquido cefalorraquídeo debe ser examinado rápidamente debido a que las formas trofozoíticas de estos parásitos son muy lábiles (tripanosomas) o tienden a enrollarse y convertirse en inmóviles (género *Naegleria).* La exploración de las impresiones tisulares de los frotis de los ganglios linfáticos, material de biopsia hepática, bazo o médula ósea teñidos con tinción de Giemsa son muy útiles para la detección de parásitos **intracelulares** pertenecientes a *Leishmania y Toxoplasma.* De igual modo, las biopsias de diversos tejidos son medios excelentes para detectar infecciones localizadas o diseminadas provocadas por parásitos protozoarios o helmínticos. Las exploraciones en fresco con suero fisiológico de muestras cutáneas superficiales son muy útiles para la detección de la microfilaria *Onchocerca volvulus.* La exploración del esputo (inducido) se encuentra indicada cuando existe la sospecha de paragonimiosis pulmonar (trematodo pulmonar) o la formación de abscesos por *E. histolytica.* Las larvas de *Strongyloides* pueden detectarse en el esputo de un paciente con síndrome de hiperinfección.

Alternativas a la microscopía

En la mayoría de casos, el diagnóstico de parasitosis se realiza en el laboratorio mediante la detección microscópica y la identificación morfológica del parásito en las muestras clínicas. En ciertas ocasiones, el parásito no puede ser detectado a pesar de una minuciosa búsqueda debido a su reducida concentración o a la ausencia de organismos en el material clínico disponible. En estos casos, el médico puede verse obligado a emplear otros métodos alternativos basados en la detección de materiales derivados del parásito (antígenos o ácidos nucleicos) o en la respuesta del anfitrión a la invasión parasitaria (anticuerpos). Entre estos métodos adicionales utilizados en infecciones seleccionadas figuran los cultivos, la inoculación a animales y el xenodiagnóstico.

DIAGNÓSTICO INMUNOLÓGICO

Los métodos de diagnóstico inmunológico se han utilizado como apoyo para el diagnóstico de las parasitosis. La mayoría de estas pruebas serológicas se basan en la detección de respuestas humorales específicas frente a la presencia del parásito. Los enfoques analíticos engloban la utilización de la aglutinación clásica, la fijación del complemento y los métodos de difusión en gel, así como técnicas más modernas como la inmunofluorescencia, el enzimoinmunoanálisis (EIA) y la electrotransferencia de Western. La detección de anticuerpos es útil y está indicada en el diagnóstico de numerosas enfermedades protozoarias (p. ej., amebiosis extraintestinal, tripanosomiosis sudamericana, leishmaniosis, paludismo adquirido por transfusión, toxoplasmosis) y helmínticas (p. ej., clonorquiosis, cisticercosis, hidatidosis, filariosis linfática, esquistosomiosis, triquinosis, toxocariosis). La detección de anticuerpos como método diagnóstico entraña un problema: debido a la persistencia de los anticuerpos durante meses a años con posterioridad a una infección aguda, la demostración de anticuerpos rara vez puede diferenciar una infección aguda de una infección crónica.

A diferencia de la detección de anticuerpos, la determinación de antígenos del parásito circulantes en suero, orina o heces puede constituir un marcador más adecuado de la presencia de una infección activa y puede indicar también la carga de parásitos. De igual forma, las demostraciones de **antígenos** específicos **del parásito** en líquidos de la lesión, como el material de un absceso amebiano o el líquido de un quiste hidatídico, pueden permitir elaborar un diagnóstico definitivo del organismo etiológico. Los estudios más frecuentes de detección de antígenos utilizan un formato de EIA; sin embargo, los métodos de inmunofluorescencia, radioinmunoanálisis e inmunotransferencia han demostrado también ser útiles. Diversos preparados comerciales para la detección de los antígenos parasitarios se encuentran disponibles, en la actualidad, en forma de equipos de reactivos. Entre ellos figuran el EIA y las pruebas inmunocromatoráficas para la de-

tección de *Giardia, E. histolytica, Entamoeba dispar* y miembros de *Cryptosporidium* en las heces, EIA para la detección de T. *vaginalis* en muestras urogenitales y análisis de inmunofluorescencia para la detección de organismos pertenecientes a *Giardia, Cryptosporidium* y *Trichomonas*. La sensibilidad y la especificidad descritas en la mayoría de estos equipos de reactivos son bastante buenas. Las ventajas de estas técnicas son el menor esfuerzo asociado y un posible aumento de la sensibilidad. Entre sus inconvenientes se encuentra la pérdida de experiencia en parasitología y el hecho de que, en algunos casos, la prueba disponible evalúa únicamente un organismo, mientras que el estudio microscópico convencional proporciona la oportunidad de reconocer numerosos parásitos diferentes. Aunque los estudios de detección de antígenos se han descrito en muchos otros parásitos, no se encuentran ampliamente disponibles. La disponibilidad de un amplio panel de pruebas de detección de antígenos podría hacer que la utilización del cribado antigénico constituyese una alternativa viable frente a la tediosa exploración mediante microscopio.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Además de los métodos de diagnóstico inmunológico, el diagnóstico de las parasitosis ha sido potenciado considerablemente mediante la aplicación de métodos de diagnóstico molecular basados en la **hibridación de ácidos nucleicos.** Esta técnica es ventajosa debido a que todos los organismos contienen secuencias de ácidos nucleicos que pueden utilizarse en el estudio de hibridación para distinguir entre cepas, especies y géneros. De este modo, los parásitos pueden ser detectados e identificados, de forma simultánea, en el material clínico dependiendo de la especificidad de la sonda de ácido nucleico utilizada. Otra ventaja de los sistemas de detección basados en los ácidos nucleicos es que sus resultados son independientes del estado inmunológico del paciente o de los antecedentes de una infección previa, por lo que son capaces de identificar la infección activa. Finalmente, el desarrollo de técnicas de amplificación de dianas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), disfrutan de una exquisita sensibilidad, por lo que permiten detectar una cantidad de incluso un organismo en una muestra biológica (tabla 81-4).

Las sondas de ácidos nucleicos se usan para detectar parásitos, no sólo en muestras clínicas de sangre, heces o tejidos de pacientes infectados, sino también en su vector natural. La aplicación de métodos de identificación de ADN permite la identificación precisa del parásito o vector a nivel de subespecie o cepa y tiene un valor considerable en los estudios epidemiológicos. Las pruebas que utilizan sondas de ácidos nucleicos comprenden desde los métodos de inmunoelectroforesis y de la transferencia de Southern hasta la hibridación *in situ* en los tejidos y la amplificación por PCR combinada con la hibridación en fase sólida o en fase líquida. La utilización de técnicas no isotópicas de ADN amplía en gran manera la aplicabilidad potencial de estos métodos en todo el mundo. Los equipos de reactivos diagnósticos basados en estos métodos no se encuentran disponibles de manera generalizada; sin embargo, varios de ellos se encuentran en fase de desarrollo y podrían estar disponibles para su utilización clínica en un futuro próximo. En la actualidad se ha comercializado un equipo de reactivos de una sencilla prueba basada en sondas de ácidos nucleicos para la detección de *T. vaginalis* en las muestras urogenitales para su utilización en hospitales y consultas médicas.

Sin considerar el método de análisis, las técnicas basadas en sondas de ácidos nucleicos y las técnicas de amplificación se están utilizando en la actualidad en investigación para la identificación y detección de numerosas especies y cepas, que incluyen *Plasmodium, Leishmania, T. cruzi, E. histolytica* y *Toxoplasma gondii* (véase tabla 81-4). Es preciso tener en cuenta que la aplicación de los métodos de hibridación de los ácidos nucleicos para el diagnóstico de las parasitosis se encuentra todavía en sus albores. La aplicación generalizada de estas técnicas exige el perfeccionamiento de métodos sencillos de manipula-

TABLA 81-4. Ejemplos de técnicas para la detección de infecciones parasitarias basadas en el análisis por PCR

Microorganismo	Gen diana	Sensibilidad (%)	Comentario
Plasmodium vivax	Gen del circumsporozoíto	91-96	Se utilizan discos de papel de fieltro impregnados con sangre
Género Leishmania	Secuencia ADNk minicircular	87-100	Los resultados se comparan con los resultados del cultivo y de la microscopía de las muestras de biopsia
Trypanosoma cruzi	Secuencia ADNk minicircular	100	Los resultados se comparan con los resultados de la serología y el xenodiagnóstico de las muestras de sangre
Toxoplasma gondii	Gen repetitivo BI Antígeno mayor de superficie p30 Secuencias de ADN recombinante	46-99	La PCR del lavado broncoalveolar, sangre, líquido cefalorraquídeo y del líquido amniótico presenta un gran potencial para el diagnóstico de toxoplasmosis
Entamoeba histolytica	Secuencia tándem repetida pl45	96	Los resultados se comparan con el diagnóstico microscópico de las muestras de heces. El test puede distinguir las cepas patógenas de las no patógenas

PCR, cadena de reacción de la polimerasa.

ción y preparación de muestras, las cuales deberán someterse a diversas pruebas clínicas y de campo antes de poder emplearse de manera frecuente para facilitar el diagnóstico clínico.

CULTIVO

Aunque el cultivo es la técnica estándar para el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades infecciosas, no se utiliza con frecuencia en el laboratorio de parasitología. Algunos parásitos protozoarios como *T. vaginalis, E. histolytica* y miembros de *Acanthamoeba, Naegleria, Leishmania, T. cruzi y* especies del género *Toxoplasma* pueden ser cultivadas con relativa sencillez. Sin embargo, el cultivo de otros parásitos no es tan satisfactorio o resulta excesivamente difícil o engorroso para ser de valor práctico en el diagnóstico.

INOCULACIÓN A ANIMALES

La inoculación a animales es un medio sensible para detectar la infección producida por parásitos en sangre y en tejidos, como *T. b. gambiense, T. b. rhodesiense, T. cruzi,* miembros de *Leishmania y T. gondii.* Aunque resulta de utilidad, este método no es práctico para la mayoría de laboratorios y queda ampliamente confinado al ámbito de la investigación.

XENODIAGNOSTICO

La técnica del xenodiagnóstico emplea vectores artrópodos criados en laboratorio para detectar concentraciones reducidas de parásitos en los individuos infectados. Clásicamente, este método se utilizó para diagnosticar la enfermedad de Chagas al permitir que un insecto redúvido no infectado se alimentase a partir de un sujeto con sospecha de esta entidad. Posteriormente se diseccionó el insecto y se examinó mediante microscopio en busca de fases de desarrollo de *T. cruzi.* Aunque esta técnica puede ser utilizada en áreas endémicas, obviamente no resulta práctica para la mayoría de los laboratorios de diagnóstico.

1. ¿Por qué es importante comprender el ciclo vital de los parásitos para diagnosticar las parasitosis?
2. ¿Qué factores pueden causar confusión en el estudio microscópico en el diagnóstico de las parasitosis?
3. Describa los aspectos importantes en la recogida y envío de una muestra fecal para su examen parasitológico.
4. ¿Qué parásitos pueden detectarse en sangre?
5. ¿Cuáles son los métodos alternativos al microscopio para el diagnóstico de las parasitosis?

Bibliografía

Connor DH et al, editors: *Pathology of infectíous díseases,* vol II, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.

García LS, editor: *Diagnostic medical parasitology,* ed4, Washington, 2001, ASM Press.

García LS, Schimizu RY, Bernard CN: Detection of *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar,* and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens using the Triage Parasite Panel enzyme immunoassay, / *Clin Mícrobiol* 38:3337-3340, 2000.

Hague R et al: Diagnosis of amebic liver abscess and intestinal infection with the Tech Lab *Entamoeba histolytica* II antigen detection and antibody tests, / *Clin Microbiol* 38:3235-3239, 2000.

Marshall MM et al: Waterborne protozoan pathogens, Clin *Microbiol Rev* 10:67-85, 1997.

Moody A: Rapid diagnostic tests for malaria parasites, Clin *Microbiol Rev* 15:66-78, 2002.

Tanyuksel M, Petri WA Tr: Laboratory diagnosis of amebiasis, *Clin Microbiol Rev* 16:713-729, 2003.

Valenstein P, Pfaller M, Yungbluth M: The use and abuse of routine stool microbiology: A College of American Pathologists Q-Probes study of 601 institutions, *Arch Pathol Lab Med* 120:206-211,1996.

Weiss JB: DNA probes and PCR for diagnosis of parasitic infections, *Clin Microbiol Rev 8:113-130,*1995.

CAPÍTULO 82

Protozoos intestinales y urogenitales

Los protozoos pueden colonizar e infectar la bucofaringe, el duodeno y el intestino delgado, el colon y el aparato urogenital del ser humano. La mayoría de estos parásitos pertenecen a las amebas y los flagelados; sin embargo, también pueden observarse infecciones por parásitos ciliados, coccidios o microsporidios (véase tabla 82-2). Estos organismos se transmiten por **vía feco-oral.** En EE.UU. la transmisión de los protozoos intestinales es particularmente problemática en las escuelas infantiles, donde se han descrito diversas epidemias de diarrea provocada por especies de *Giardia o Cryptospodium.* En otras zonas del mundo, la extensión o la diseminación de las infecciones protozoarias intestinales puede controlarse, en parte, por la mejora de la sanidad y por la cloración y el filtrado de los suministros de agua; sin embargo, estas medidas pueden ser difíciles o imposibles de conseguir en numerosos países en vías de desarrollo.

Amebas

Las amebas son organismos **unicelulares** primitivos. Su ciclo vital es relativamente sencillo y se divide en dos fases, la fase de crecimiento con movilidad activa (trofozoíto) y la fase quiescente resistente e infecciosa (quiste). La replicación se realiza mediante fisión binaria (división del trofozoíto) o bien mediante el desarrollo de numerosos trofozoítos en el interior del quiste multinucleado maduro. La motilidad se logra a través de la extensión de un **seudópodo** («falso pie») con la extrusión del ectoplasma celular y posterior arrastre del resto de la célula, en un movimiento semejante al de un caracol, para reunirse con el seudópodo. Los trofozoítos amebianos permanecen móviles de forma activa tanto tiempo como el entorno sea favorable. La forma quística se desarrolla cuando la temperatura ambiental o la humedad descienden.

La mayoría de amebas observadas en el ser humano son organismos **comensales** *(Entamoeba coli, Entamoeba hartmanní, Entamoeba dispar, Entamoeba gingivalis, Endolimax nana, Iodamoeba bütschlü).* Sin embargo, *Entamoeba histolytica* es un importante patógeno para el ser humano. Otras amebas, principalmente *Entamoeba polecki,* pueden provocar enfermedad en el ser humano aunque se aislan de manera infrecuente. La patogenicidad de *Blastocystis hominis* es todavía controvertida. Ciertas amebas de vida libre *(Naegleriafowleri,* especies de *Acanthamoeba)* se encuentran presentes en la tierra y en charcas de agua dulce templada o en piscinas y pueden ser patógenos oportunistas en el ser humano, provocando meningoencefalitis o queratitis.

ENTAMOEBA HISTOLYTICA

Fisiología y estructura

Las formas quísticas y los trofozoítos de E. *histolytica* se detectan en las muestras fecales procedentes de pacientes infectados (figura 82-1). También pueden observarse trofozoítos en las criptas del intestino grueso. En heces recientes pueden observarse trofozoítos móviles, mientras que en las heces formadas los quistes constituyen, con frecuencia, las únicas formas que se reconocen. La distinción entre trofozoítos y quistes de *E. histolytica* y los de amebas comensales reviste importancia en el diagnóstico de la amebosis.

Patogenia

Después de ser ingeridos, los quistes pasan a través del estómago, donde la exposición al ácido gástrico estimula la liberación del trofozoíto patógeno en el duodeno. Los trofozoítos se dividen y provocan una extensa necrosis local en el intestino grueso. No se conoce adecuadamente el fundamento de esta destrucción tisular, aunque se atribuye a la producción de **citotoxinas.** La unión de los trofozoítos de *E. histolytica* a las células del anfitrión mediante una proteína de adhesión inhi-

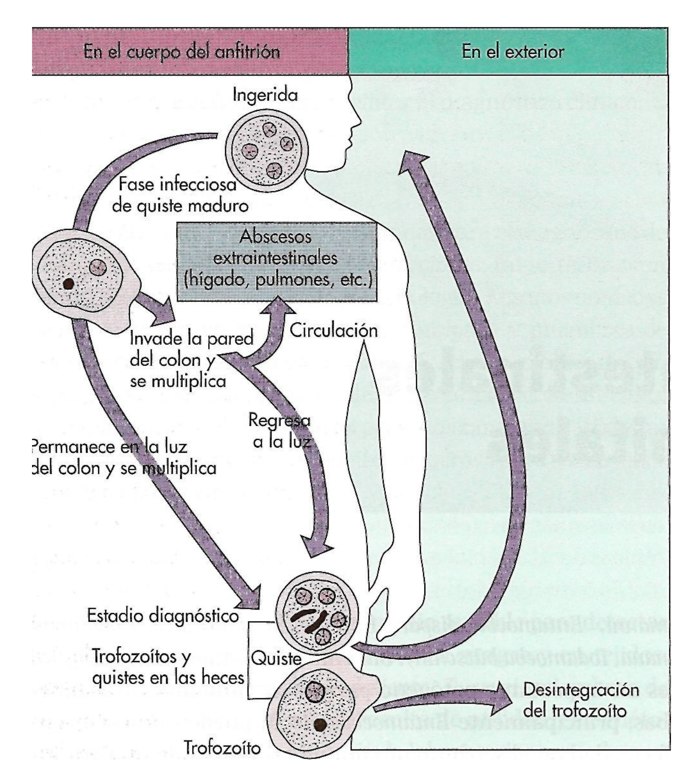


FIGURA 82-1. Ciclo vital de *Entamoeba histolytica.*

bida por la galactosa es necesaria para que se produzcan la citólisis y la necrosis. La lisis de las células epiteliales colónicas, neutrófllos, linfocitos y monocitos humanos por parte de los trofozoítos se asocia con una alteración letal de la permeabilidad de membrana de las células del anfitrión, provocando un aumento irreversible de las concentraciones intracelulares de calcio. La liberación de los constituyentes tóxicos de los neutrófllos como consecuencia de la lisis de estos neutrófllos puede contribuir a la destrucción tisular. Se observan úlceras en forma de botella de la mucosa intestinal junto a inflamación, hemorragia e infección bacteriana secundaria. Puede presentarse la invasión de la mucosa más profunda con extensión hacia la cavidad peritoneal. Esto puede conllevar la afectación secundaria de otros órganos, principalmente el hígado, aunque también los pulmones, el cerebro y el corazón. La amebiosis extraintestinal se asocia a la forma de trofozoíto. Las amebas se encuentran únicamente en los ambientes donde existe una presión de oxígeno reducida debido a que los protozoos son destruidos por las concentraciones ambientales de oxígeno.

Recientemente se han empleado la unión a lectina, el análisis de cimodemo, análisis genómico del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la tinción con anticuerpos monoclonales específicos como marcadores para identificar las cepas invasivas de E. *histolytica.* En la actualidad se sabe que la ameba identificada morfológicamente como E. *histolytica* representa, en realidad, dos especies distintas. La especie patógena es E. *histolytica* y la especie no patogénica es E. *dispar.* Los perfiles de cimodemo, así como las diferencias bioquímicas, moleculares e inmunógenas son estables y refrendan la existencia de dos especies.

Epidemiología

E. *histolytica* presenta una distribución mundial. Aunque se encuentra en áreas frías como Alaska (EE.UU.), Canadá y Europa oriental, su incidencia es máxima en las regiones tropicales y subtropicales que presentan deficiencias sanitarias y aguas contaminadas. La prevalencia promedio de la infección en estas áreas es del 10% al 15% y hasta el 50% de la población en algunas zonas. Muchos de los individuos infectados son portadores asintomáticos, lo que representa un reservorio para la diseminación de E. *histolytica* a otros sujetos. La prevalencia de infección en EE.UU. es del 1% al 2%.

Los pacientes infectados por E. *histolytica* eliminan trofozoítos no infecciosos y quistes infecciosos en sus heces. Los trofozoítos no pueden sobrevivir en el ambiente externo ni ser transportados a través del estómago si son ingeridos. Por este motivo, la principal fuente de contaminación de los alimentos y el agua es el portador asintomático que transmite los quistes. Este es un problema especialmente preocupante en los hospitales psiquiátricos y militares, así como en campos de refugiados, prisiones y centros de asistencia con exceso de pacientes. Las moscas y las cucarachas pueden actuar también como vectores para la transmisión de los quistes de E. *histolytica.* Las aguas residuales que contienen quistes pueden contaminar los sistemas de distribución del agua, manantiales, pozos y regadíos donde los excrementos humanos se utilizan como fertilizantes. Finalmente, los quistes pueden ser transmitidos por prácticas sexuales anales-orales y la amebiosis es prevalente en las poblaciones homosexuales. La transmisión directa de trofozoítos en los contactos sexuales puede provocar amebiosis cutánea.

Enfermedades clínicas

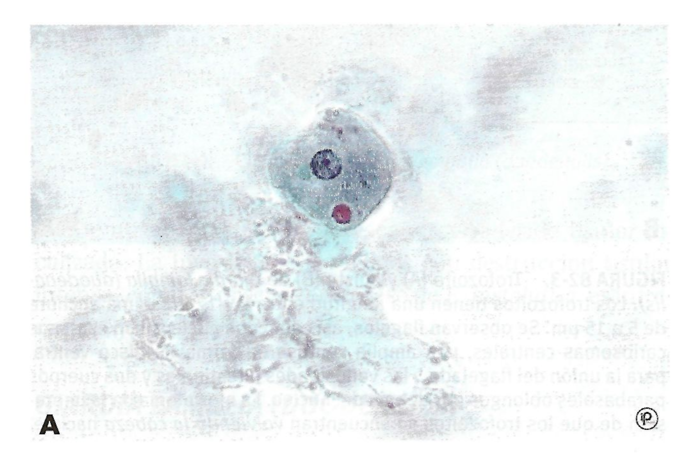
El resultado de la infección puede provocar un estado de portador, amebiosis intestinal o amebiosis extraintestinal. Si la cepa de E. *histolytica* tiene escasa virulencia, el inoculo es reducido o el sistema inmunitario del paciente se encuentra intacto, los organismos pueden reproducirse y los quistes pueden ser eliminados en las muestras fecales sin síntomas clínicos. Aunque las infecciones por E. *histolytica* pueden ser asintomáticas, la mayoría de individuos asintomáticos se encuentran infectados por la forma no invasiva E. *dispar,* como ponen de relieve los perfiles de isoenzimas específicas (cimodemes), su sensibilidad para la lisis mediada por el complemento y su incapacidad para aglutinarse en presencia de concanavalina A lectina. La detección de los portadores de E. *histolytica* en áreas con escasa endemicidad es importante desde el punto de vista epidemiológico.

Los pacientes aquejados de amebiosis intestinal desarrollan síntomas clínicos relacionados con la destrucción tisular locali-

zada en el intestino grueso. Los síntomas incluyen dolor abdominal, retortijones y colitis con diarrea. La enfermedad más grave se caracteriza por la eliminación de numerosas heces sanguinolentas durante el día. Los signos sistémicos de infección (fiebre, leucocitosis, escalofríos) se encuentran presentes en los pacientes con amebiosis extraintestinal. El hígado se encuentra afectado de forma predominante, debido a que los trofozoítos en sangre son retirados del torrente sanguíneo a medida que pasan por este órgano para ser eliminados. La formación de abscesos es frecuente. El lóbulo hepático derecho se encuentra afectado con una mayor frecuencia. Se observa dolor en la región hepática con hepatomegalia y elevación del diafragma.

Diagnóstico de laboratorio

La identificación de los trofozoítos de E. *histolyüca* (figura 82-2), de los quistes en las heces y de los trofozoítos en los tejidos es diagnóstica de una infección amebiana. Debe prestarse atención para distinguir entre estas amebas de las amebas comensales, así como estas amebas de los leucocitos polimorfonucleares. El examen microscópico de las muestras fecales es poco sensible debido a que los protozoos no se suelen distribuirse en la muestra de forma homogénea, y los parásitos se concentran en las úlceras intestinales y en los márgenes de los abscesos. Por este motivo, deben recogerse múltiples muestras fecales. La amebiosis extraintestinal se diagnostica en ciertas ocasiones mediante la utilización de técnicas de diagnóstico por la imagen para el hígado u otros órganos. Las pruebas serológicas específicas, junto con el examen microscópico del material del absceso, pueden confirmar el diagnóstico. Virtualmente todos los pacientes con amebiosis hepática y la mayoría (más del 80%) de los aquejados de una variante intestinal presentan hallazgos serológicos positivos en el momento de la presentación clínica. Este hecho puede ser menos útil en las áreas endémicas, donde la prevalencia de resultados serológicos positivos es superior. Las exploraciones de las muestras fecales de pacientes con enfermedad extraintestinal arrojan, a menudo, resultados negativos. Además de las pruebas serológicas y de microscopía convencional, los investigadores han desarrollado diversas pruebas inmunológicas para la detección de antígenos fecales, así como estudios basados en la reacción en cadena de la polimerasa y en sondas de ADN para la detección de cepas patógenas de E. *histolytica* (frente a cepas no patógenas de E. *dispar).* Estos nuevos métodos diagnósticos son prometedores y se encuentran disponibles en la actualidad.



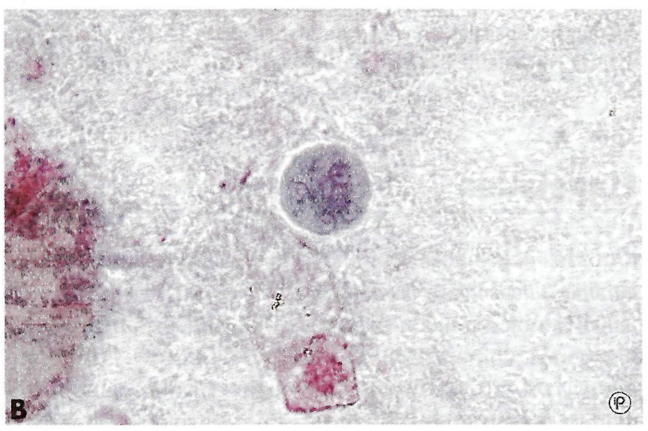


FIGURA 82-2. Trofozoíto (A) y quiste (B) de *Entamoeba histolytica.* Los trofozoítos son móviles y presentan un tamaño variable entre 12 y 60 pm (promedio 15 a 30 pm). El único núcleo de la célula es redondo con un punto central (cariosoma) y una distribución uniforme de granulos de cromatina alrededor de la membrana nuclear. Los hematíes ingeridos pueden observarse en el citoplasma. Los quistes tienen un tamaño inferior (10 a 20 pm con un promedio de 15 a 20 pm) y contienen entre uno y cuatro núcleos (normalmente cuatro). En el citoplasma pueden observarse barras cromatoidales redondeadas. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana, Pathology Images, 2003.)

Tratamiento, prevención y control

La amebiosis aguda fulminante se trata con metronidazol seguido de yodoquinol. El estado de portador asintomático puede erradicarse con yodoquinol, furoato de diloxanida o paromomicina. Como se ha destacado en párrafos precedentes, la infección en el ser humano se contrae por consumo de alimentos o agua contaminados con heces humanas o como consecuencia de prácticas sexuales específicas. La eliminación del ciclo de infección precisa la introducción de medidas sanitarias adecuadas y la formación acerca de las vías de transmisión. La cloración y el filtrado de los suministros de agua pueden limitar la extensión de estas y otras infecciones por protozoos, aunque no constituye una posibilidad real en numerosos países en vías de desarrollo. Los médicos deben alertar a los viajeros que se dirigen a países en vías de desarrollo sobre los riesgos asociados al consumo de agua (incluyendo cubitos de hielo), frutas sin pelar y vegetales crudos. El agua debe ser hervida y las frutas y vegetales lavarse de manera exhaustiva con anterioridad a su consumo.

OTRAS AMEBAS INTESTINALES

Otras amebas que pueden parasitar el tubo digestivo son E. *coli, E. hartmanni, E. polecki, E. nana, I. bütschlii* y B. *hominis.*

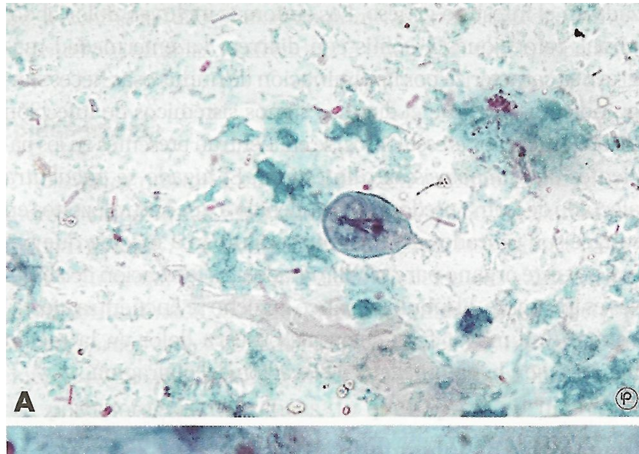
TABLA 82-1. Identificación morfológica de *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba coli*

	E. histolytica	*E. coli*
Tamaño (diámetro; um)		
Trofozoíto	12-50	20-30
Quiste	10-20	10-30
Patrón de cromatina nuclear periférica	Anillo fino y disperso	Irregular, en grumos
Cariosoma	Central, nítido	Excéntrico, mal delimitado
Eritrocitos ingeridos	Presentes	Ausentes
Estructura quística		
N.° de núcleos	1-4	1-8
Barras cromatoideas	Extremos redondeados	Extremos deshilacliados, en esquirlas

E. pokcki, una ameba que es principalmente un parásito de cerdos y monos, puede provocar enfermedad en el ser humano en forma de una diarrea leve y transitoria. El diagnóstico de la infección por E. *polecki* se confirma mediante la detección microscópica de quistes en las muestras fecales. El tratamiento es idéntico al empleado frente a las infecciones por *E. histolytica*.

B. hominis, considerado previamente como una levadura no patógena, en la actualidad es el centro de una considerable controversia sobre su posición taxonómica y su patogenicidad. El organismo se encuentra tanto en las muestras fecales de individuos asintomáticos como en sujetos con diarrea persistente. Se ha sugerido que la presencia de grandes cantidades de estos parásitos (cinco o más por campo microscópico xlOOO), en ausencia de otros patógenos intestinales, es indicativo de enfermedad. Otros investigadores estiman que la *blastocístosís sintomática* se puede atribuir a un patógeno no detectable o bien a problemas intestinales funcionales. El organismo puede ser detectado en preparaciones en fresco o en frotis teñidos con tricromo de muestras fecales. El tratamiento con yodoquinol o metronidazol ha obtenido resultados satisfactorios en la erradicación de los organismos del intestino y en el alivio de la sintomatología. Sin embargo, no se ha determinado aún el papel definitivo de este organismo en la enfermedad.

Las amebas intestinales no patógenas son importantes debido a que deben distinguirse de *E. histolytica*, *E. polecki* y B. *hominis*. Esta afirmación es especialmente cierta para *E. coli*, bacteria que se detecta con frecuencia en las muestras fecales recogidas de los pacientes expuestos a alimentos o agua contaminados. La identificación exacta de las amebas intestinales exige un cuidadoso examen microscópico de las formas quísticas y de los trofozoítos presentes en las muestras fecales teñidas o no teñidas (tabla 82-1). De la misma forma, en la actualidad E. *dispar* puede ser diferenciada por medio de reactivos inmunológicos específicos.



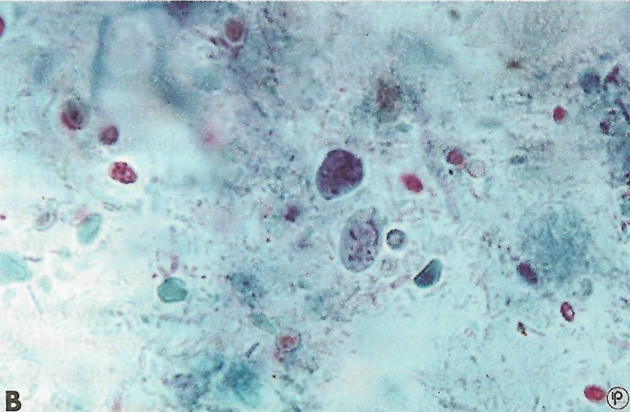


FIGURA82-3. Trofozoíto (A) y quiste (B) de *Giardia lamblia (duodena-¡is).* Los trofozoítos tienen una longitud entre 9 y 12 um y una anchura de 5 a 15 um. Se observan flagelos, así como dos núcleos con extensos cariosomas centrales, una amplia ventosa en forma de disco ventral para la unión del flagelado a las vellosidades intestinales y dos cuerpos parabasales oblongos por debajo del núcleo. La morfología da la impresión de que los trofozoítos se encuentran *volviendo la cabeza* hacia el observador. Los quistes presentan un tamaño menor, de 8 a 12 um de longitud y 7 a 10 um de anchura. Se observan cuatro núcleos y cuatro cuerpos parabasales. (Tomado de Marler LM et al: *Parasltology* CD-Rom, Indiana, Pathology Images, 2003.)

Flagelados

Entre los flagelados con importancia clínica figuran *Giardia lamblia (duodenalis)*, *Dientamoeba fragilis* y *Trichomonas vaginalis*. También pueden observarse flagelados comensales no patógenos, como *Chilomastix mesnili* (entérico) y *Trichomonas tenax* (oral). Los organismos de tipo *Giardia*, como E. *histolytica*, presentan estadios de quiste y de trofozoíto en sus ciclos vitales. En contraste, no se ha descrito el estadio de quiste en especies pertenecientes a los géneros *Trichomonas* o *Dientamoeba*. A diferencia de las amebas, la mayoría de flagelados se mueve al batir los flagelos que empujan a los organismos a través de los medios líquidos. Las enfermedades producidas por flagelados son principalmente el resultado de la irritación e inflamación mecánicas. Por ejemplo, *G. lamblia (duodenalis)* se une a las vellosidades intestinales me-

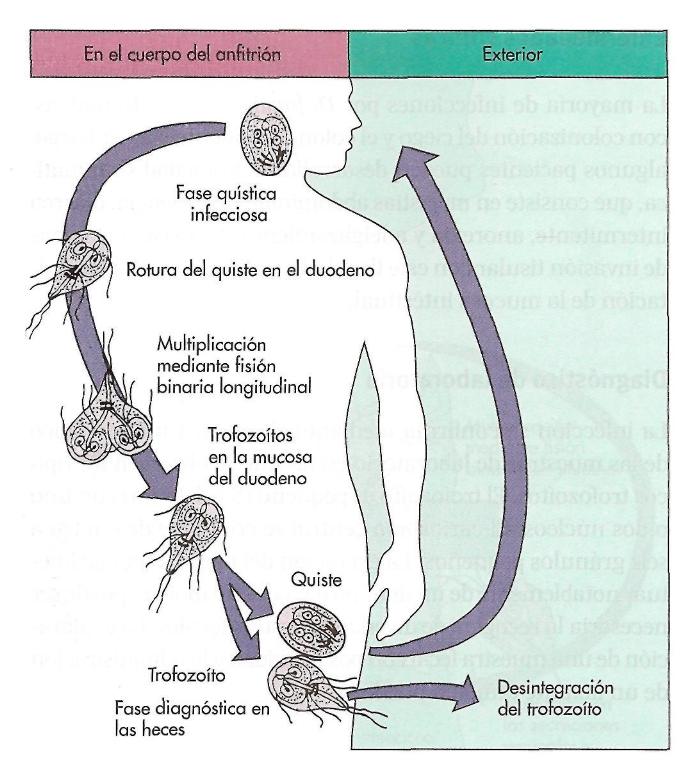


FIGURA 82-4. Ciclo vital de *Giardla lamblia (duodenalis).*

diante un disco adhesivo, provocando una lesión tisular localizada. La invasión de los tejidos con destrucción tisular intensa, como se observa en el caso de E. *histolytica*, es infrecuente en los flagelados.

GIARDIA LAMBLIA (DUODENALIS)

Fisiología y estructura

Tanto las formas quística como de trofozoíto de G. *lamblia (duodenalis)* se detectan en las muestras fecales de los pacientes infectados (figura 82-3).

Patogenia

La infección por G. *lamblia (duodenalis)* se inicia mediante la ingestión de quistes (figura 82-4). La dosis infecciosa mínima para el ser humano está estimada en 10 a 25 quistes. El ácido del estómago estimula la rotura del quiste, con la liberación de trofozoítos en el duodeno y el yeyuno, donde los organismos se multiplican por **fisión binaria.** Los trofozoítos pueden unirse a las vellosidades intestinales mediante una prominente ventosa ventral en forma de disco. Aunque las puntas de las vellosidades pueden aparecer aplanadas y se puede observar una inflamación de la mucosa con hiperplasia de los folículos linfoides, no se presenta una necrosis tisular franca. Además, la extensión metastásica de la enfermedad más allá del tubo digestivo es muy infrecuente.

Epidemiología

El género *Giardia* está presente por todo el mundo con una distribución selvática o «de la jungla» en numerosos riachuelos, lagos y zonas montañosas. Esta distribución agreste se mantiene en los animales que actúan como reservorio, como los castores y las ratas almizcleras. La giardiosis se adquiere mediante el consumo de agua contaminada no tratada adecuadamente, el consumo de vegetales o frutos contaminados y no cocinados o mediante la contaminación de una persona a otra por la vía feco-oral u oral-anal. El estadio de quiste es resistente a las concentraciones de cloro (1 a 2 partes por millón) que se utilizan en la mayoría de plantas de tratamiento del agua. De este modo, el tratamiento adecuado del agua debe incluir productos químicos y procesos de filtración.

Como factores de riesgo asociados a las infecciones por *Giardia* figuran las condiciones sanitarias deficientes, los viajes a áreas endémicas conocidas, el consumo de agua tratada inadecuadamente (p. ej., de riachuelos de montaña contaminados), el contacto con escuelas infantiles y las prácticas sexuales buco-anales. Las infecciones pueden presentarse como formas epidémicas o endémicas en las escuelas infantiles y en otras instituciones y entre los familiares de niños infectados. Es fundamental mantener una escrupulosa atención al lavado de manos y al tratamiento de todos los individuos infectados para el control de la diseminación de la infección en estos contextos.

Enfermedades clínicas

La infección por *Giardia* puede dar lugar a un estado de portador asintomático (observado en aproximadamente el 50% de los individuos infectados) o bien a una enfermedad sintomática que comprende desde la diarrea leve hasta un síndrome de hipoabsorción grave. El período de incubación antes de que se desarrolle la enfermedad varía entre 1 y 4 semanas (promedio, 10 días). El inicio de la enfermedad es súbito y se manifiesta con diarrea líquida y fétida; espasmos abdominales; flatulencia y esteatorrea. Rara vez se observan sangre o pus en las muestras fecales, una característica concordante con la ausencia de destrucción tisular. La recuperación espontánea se presenta, generalmente, después de 10 a 14 días, aunque puede desarrollarse una enfermedad más crónica con múltiples recaídas. La enfermedad crónica es sobre todo un problema para los pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A o divertículos intestinales.

Diagnóstico de laboratorio

Las muestras fecales deben ser examinadas con el inicio de la diarrea y de los espasmos abdominales, en busca de quistes y trofozoítos (figura 82-3). Los organismos pertenecientes al género *Giardia* puede presentarse en «chaparrones»; es decir, numerosos organismos pueden ser observados en las heces

obtenidas un día determinado y en número escaso o ausente en las muestras obtenidas al día siguiente. Por este motivo, el médico nunca debe aceptar los resultados negativos de una única muestra fecal como prueba de que el paciente no presenta parásitos intestinales. Debe recogerse una muestra fecal al día a lo largo de 3 días. Si los resultados del examen de las heces son permanentemente negativos en un paciente en el que se sospecha con gran probabilidad la presencia de giardiosis, pueden recogerse muestras adicionales mediante aspirado duodenal, Entero-test o prueba del cordón o biopsia de la porción proximal del intestino delgado. Además de la microscopía convencional, se han comercializado ya diversas pruebas inmunológicas para la detección de **antígenos fecales.** Estas pruebas incluyen la contrainmunoelectroforesis, el enzimoinmunoanálisis, una prueba inmunocromatográfica, y la tinción con inmunofluorescencia indirecta. Las sensibilidades descritas comprenden del 88% al 98%, mientras que las especificidades oscilan del 87% al 100%.

Tratamiento, prevención y control

Es importante erradicar los organismos de *Giardia* tanto de los portadores asintomáticos como de los que padecen enfermedad. El fármaco de elección es el merronidazol, si bien furazolidona, tinidazol y quinacrina constituyen también alternativas aceptables. La prevención y el control de la giardiosis implica evitar el consumo de agua y alimentos contaminados, especialmente por parte de viajeros y aficionados a las actividades al aire libre. La ebullición del agua potable que se recoja en riachuelos y lagos o en los países con elevada incidencia de enfermedad endémica confiere protección frente a la infección. También se precisa mantener funcionando de forma adecuada los sistemas de filtración de los suministros de agua debido a que los quistes son resistentes a los procesos de cloración estándar. Deben realizarse campañas de salud pública para identificar el reservorio de la infección con el fin de evitar la diseminación de la enfermedad. Además, debe evitarse la conducta sexual de alto riesgo.

DIENTAMOEBA FRAGILIS

Fisiología y estructura

D. fragilis fue clasificada inicialmente como una ameba; sin embargo, las estructuras internas del trofozoíto son típicas de los flagelados. No se ha descrito el estadio de quiste.

Epidemiología

D. *fragilis* presenta una distribución mundial. La transmisión del delicado trofozoíto no se conoce totalmente. Ciertos profesionales consideran que el organismo puede ser transportado de una persona a otra en el interior del caparazón protector de los huevos de gusano, como *E. vermicularis,* los oxiuros. También se transmite por las vías feco-oral y buco-anal.

Enfermedades clínicas

La mayoría de infecciones por *D. fragilis* son asintomáticas, con colonización del ciego y el colon ascendente. Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar enfermedad sintomática, que consiste en molestias abdominales, flatulencia, diarrea intermitente, anorexia y adelgazamiento. No existen pruebas de invasión tisular con este flagelado, aunque se presenta irritación de la mucosa intestinal.

Diagnóstico de laboratorio

La infección se confirma mediante el examen microscópico de las muestras de laboratorio en las que se observen los típicos trofozoítos. El trofozoíto es pequeño (5 a 12 mm) con uno o dos núcleos. El cariosoma central se compone de cuatro a seis granulos pequeños. La excreción del parásito puede fluctuar notablemente de un día a otro y, por este motivo, puede ser necesaria la recogida de diversas muestras fecales. La exploración de una muestra fecal con posterioridad a la administración de un laxante también puede ser útil.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección para la infección de *D. fragilis* es yodoquinol, y paromomicina y tetraciclina son alternativas aceptables. El reservorio de este flagelado y el ciclo vital del organismo son desconocidos. Por este motivo, las recomendaciones específicas para la prevención y el control son difíciles. Sin embargo, pueden evitarse las infecciones manteniendo las condiciones sanitarias adecuadas. La erradicación de las infecciones por organismos *Enterobius* puede reducir también la transmisión de la infección por *Dientamoeba.*

TRICHOMONAS VAGINALIS

Fisiología y estructura

T. *vaginalis* no es un protozoo intestinal, sino la causa de infecciones urogenitales. Los cuatro flagelos de este flagelado y la corta membrana ondulante son los responsables de su motilidad. *Trichomonas vaginalis* existe únicamente en la forma trofozoíto y se observa en la uretra y la vagina de mujeres y en la uretra y la próstata de hombres.

Epidemiología

El parásito presenta una distribución mundial; las relaciones sexuales son el principal modo de transmisión (figura 82-5). Ocasionalmente, las infecciones se transmiten mediante fómites (artículos de tocador, ropa), aunque este tipo de transmisión se encuentra limitado por la labilidad de los trofozoítos. Los niños pueden infectarse al atravesar el canal del parto de la madre. La prevalencia de este flagelado en los paí-

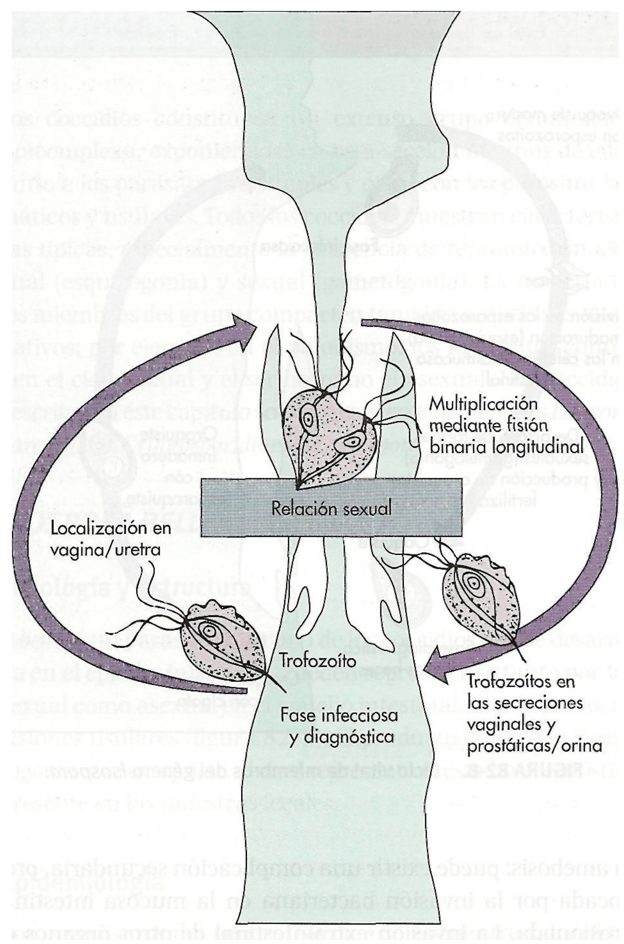


FIGURA 82-5. Ciclo vital de *Trichomonas vaginalis.*

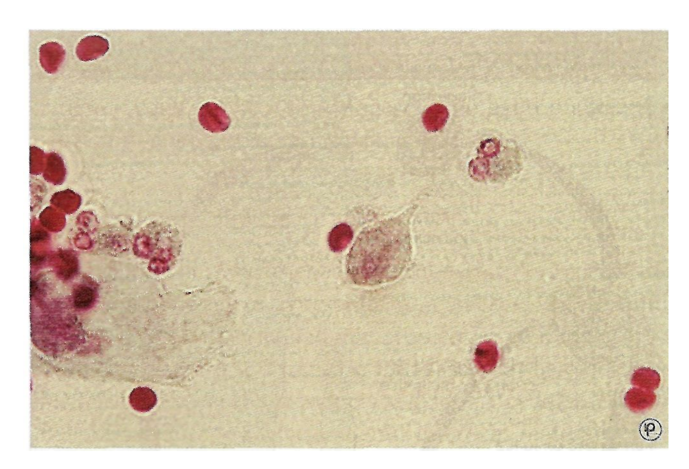


FIGURA 82-6. Trofozoíto de *Trichomonas vaginalis.* El trofozoíto presenta una longitud entre 7 y 23 um y una anchura entre 6 y 8 pm (promedio 13x7 pm). En un lado se encuentran presentes los flagelos y una membrana ondulante corta, extendiéndose un axostilo a través del centro del parásito. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana, Pathology Images, 2003.)

ses desarrollados se ha descrito del 5% al 20% en mujeres y del 2% al 10% en hombres.

Enfermedades clínicas

La mayoría de mujeres infectadas están asintomáticas o presentan un escaso y acuoso flujo vaginal. La vaginitis puede presentarse con una inflamación más extensa, junto a la erosión del revestimiento que se asocia a picor, quemazón y disuria. Los hombres, principalmente, son portadores asintomáticos que actúan como reservónos de la infección para la mujer. Sin embargo, en algunas ocasiones pueden experimentar uretritis, prostatitis y otros trastornos del aparato urinario.

Diagnóstico de laboratorio

El examen microscópico del flujo vaginal o uretral en busca de trofozoítos característicos es el método diagnóstico de elección (figura 82-6). Pueden examinarse los frotis teñidos (Giemsa, Papanicolaou) o no teñidos. El rendimiento diagnóstico puede mejorarse mediante el cultivo del organismo (sensibilidad del 93%) y mediante la utilización de la tinción con anticuerpos monoclonales fluorescentes (sensibilidad del 86%). También se dispone de una prueba con sonda de ácidos nucleicos. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para el control epidemiológico.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es metronidazol. Deben tratarse los dos componentes de la pareja para evitar la reinfección. Se ha descrito la resistencia a metronidazol, por lo que puede precisar un nuevo tratamiento a dosis superiores. La higiene personal, evitar compartir artículos de aseo e indumentaria, así como una práctica de relaciones sexuales seguras son acciones preventivas importantes. La eliminación del estado de portador en los hombres es fundamental para la erradicación de la enfermedad.

OHODEofe

El protozoo intestinal *Balantidium coli* es el único miembro del grupo de ciliados que es patógeno para el ser humano. La enfermedad producida por B. *coli* es similar a la amebosis, debido a que los organismos elaboran sustancias proteolíticas y citotóxicas que median en la invasión tisular y en la formación de úlceras intestinales.

BALANTIDIUM COLI

Fisiología y estructura

El ciclo vital de B. *coli* es sencillo, implicando la ingestión de los quistes infecciosos, rotura de los mismos e invasión en el revestimiento mucoso del intestino grueso, ciego e íleon ter-

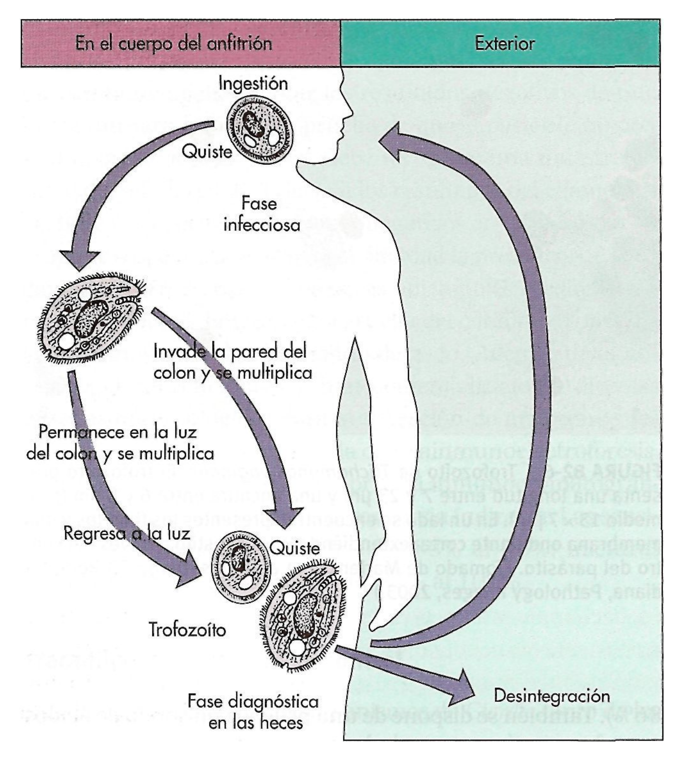


FIGURA 82-7. Ciclo vital de *Balantidium coli.*

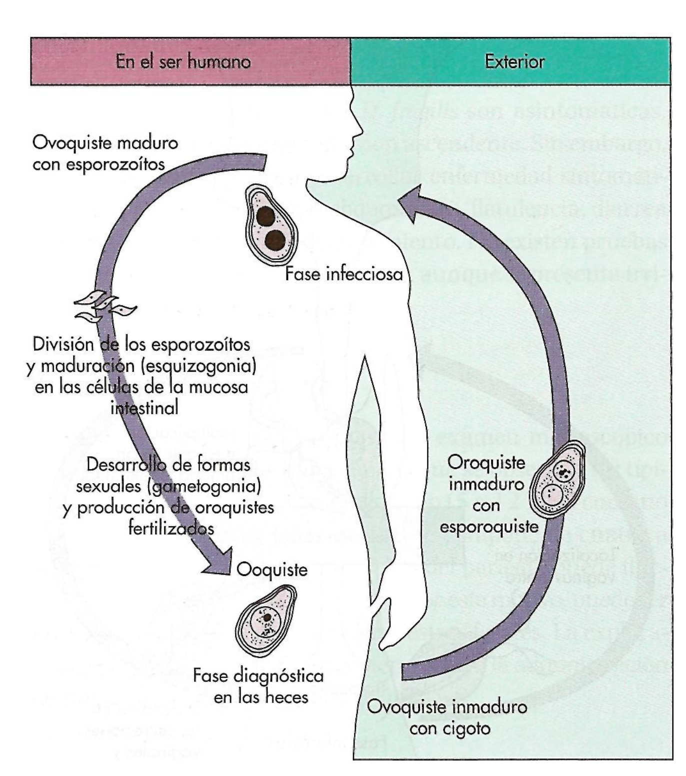


FIGURA 82-8. Ciclo vital de miembros del género *Isospora.*

minal por los trofozoítos (figura 82-7). El trofozoíto está cubierto por filas de cilios pilosos que ayudan en su motilidad. *B. coli*, cuya morfología es más compleja que la de las amebas, presenta una boca primitiva infundibuliforme denominada **citostoma,** un núcleo grande y otro pequeño implicados en la reproducción, vacuolas de alimentación y dos vacuolas contráctiles.

Epidemiología

B. coli se encuentra distribuido por todo el mundo. Los reservónos más importantes son los cerdos y (con menor frecuencia) los monos. Las infecciones se transmiten por la vía feco-oral; las epidemias se asocian a la contaminación de los suministros de agua con heces de origen porcino. La diseminación de una persona a otra, incluyendo la producida por los manipuladores de alimentos, ha sido implicada en la etiología de las epidemias. Los factores de riesgo asociados a la enfermedad humana incluyen el contacto con cerdos y las condiciones higiénicas deficientes.

Enfermedades clínicas

Como otros parásitos protozoarios, puede existir el estado de portador de *B. coli* asintomático. La enfermedad sintomática se caracteriza por dolor e hipersensibilidad abdominal, tenesmo, náuseas, anorexia y heces líquidas con sangre y pus. Puede observarse la úlcera de la mucosa intestinal como en la amebosis; puede existir una complicación secundaria, provocada por la invasión bacteriana en la mucosa intestinal erosionada. La invasión extraintestinal de otros órganos es extremadamente infrecuente en la balantidiosis.

Diagnóstico de laboratorio

Se realiza el examen microscópico de las heces en busca de trofozoítos y quistes. El trofozoíto es muy largo, variando entre 50 y 200 um de longitud y de 40 a 70 um de amplitud. La superficie está recubierta de cilios y la estructura interna prominente es el **macronúcleo.** También se encuentra presente un **micronúcleo.** Además, se observan dos vacuolas contráctiles y pulsátiles en las preparaciones en fresco de los trofozoítos. El quiste presenta un tamaño más reducido (40 a 60 um de diámetro), rodeado de una pared refringente y muestra un único núcleo en el citoplasma. *Balantidium coli* es un organismo grande en comparación con otros protozoos intestinales y se detecta fácilmente en las preparaciones microscópicas en fresco.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es tetraciclina; yodoquinol y metronidazol son antimicrobianos alternativos. Las acciones para la prevención y el control son similares a las descritas para la amebosis. La adecuada higiene personal, el mantenimiento de las condiciones sanitarias y el control cuidadoso de las heces de los cerdos son medidas profilácticas importantes.

Coccidios

Los coccidios constituyen un extenso grupo denominado Apicomplexa, exponiéndose en esta sección algunos de ellos junto a los parásitos intestinales y otros con los parásitos hemáticos y tisulares. Todos los coccidios muestran características típicas, especialmente la existencia de reproducción asexual (esquizogonia) y sexual (gametogonia). La mayoría de los miembros del grupo comparten también anfitriones alternativos; por ejemplo, en el paludismo, los mosquitos contienen el ciclo sexual y el ser humano el asexual. Los coccidios descritos en este capítulo son pertenecen a los géneros *Isospora, Sarcocystis, Cryptosporidium* y *Cydospora.*

ISOSPORA BELLI

Fisiología y estructura

I *belli* es un parásito del grupo de los coccidios que se desarrolla en el epitelio intestinal. Pueden reproducirse tanto por vía sexual como asexual en el epitelio intestinal, donde provocan lesiones tisulares (figura 82-8). El producto final de la gametogenia es el ovoquiste, el cual representa el estadio diagnóstico presente en las muestras fecales.

Epidemiología

Los organismos del género *Isospora* se encuentran distribuidos por todo el mundo, aunque se detectan de forma infrecuente en las muestras fecales. Recientemente, sin embargo, se ha observado la presencia de este parásito con creciente frecuencia tanto en sujetos sanos como en pacientes inmunodeprimidos. El cambio se debe probablemente a la mayor atención a la enfermedad provocada por los miembros de este género, en los pacientes con síndrome de inmunodeficiez:.. adquirida (SIDA). La infección por este organismo se desarr :- Ha como consecuencia de la ingestión de agua o alimer: contaminados o por contacto sexual buco-anal.

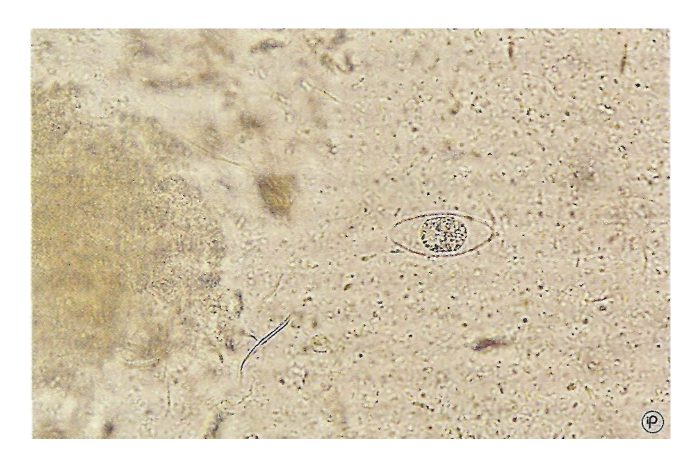


FIGURA 82-9. Ovoquiste inmaduro del género *Isospora.* El ovoquiste es de aspecto ovoide (aproximadamente 25 um de longitud y 15 um de anchura) con extremos fusiformes. Se observa un esporoquiste en desarrollo en el interior del citoplasma. (Tomado de Marler LM et al: *Para-Sitology* GD-Rom, Indiana, Pathology Images, 2003.)

Enfermedades clínicas

Los individuos infectados pueden permanecer como portadores asintomáticos o pueden presentar una enfermedad intestir:c_ leve a grave. La enfermedad mimetiza con gran frecuencia '. a giardiosis, con un síndrome de hipoabsorción caracterizad: por heces de escasa consistencia y fétidas. Puede observarse diarrea crónica con adelgazamiento, anorexia, malestar y fatiga, aunque es difícil separar esta presentación de la enfermedad subyacente del paciente.

Diagnóstico de laboratorio

El examen minucioso del sedimento de las heces concentradas y la tinción especial con yodo o un método modificado para organismos acidorresistentes revela la presencia del parásito (figura 82-9). La biopsia de intestino delgado se ha utilizado para establecer el diagnóstico cuando los resultados de las pruebas de las muestras fecales son negativos.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es trimetoprim-sulfametoxazol, con la combinación de pirimetamina y sulfadiacina como alternativa aceptable. La prevención y el control se basan en el mantenimiento de la higiene personal y de condiciones sanitarias adecuadas, así como evitando el contacto sexual buco-anal.

GÉNERO *SARCOCYSTIS*

Es importante que los médicos conozcan el género *Sarcocystis* simplemente porque sus miembros pueden detectarse en las muestras fecales. Los miembros del género *Sarcocystis* pueden aislarse a partir de cerdos y vacas, y son idénticos en todos los aspectos a las especies de *Isospora,* con una excepción: los ovoquistes de *Sarcocystis* se rompen antes de su eliminación en las muestras fecales, por lo que únicamente se observan esporoquistes.

GENERO *CRYPTOSPORIDIUM*

Fisiología y estructura

El ciclo vital de los miembros del género *Cryptosporidium* es el habitual de los coccidios, como lo es la enfermedad intestinal, aunque esta especie difiere en la localización intracelular en las células epiteliales. En contraste con la invasión intracelular profunda observada en los parásitos de *Isospora,* los orga-

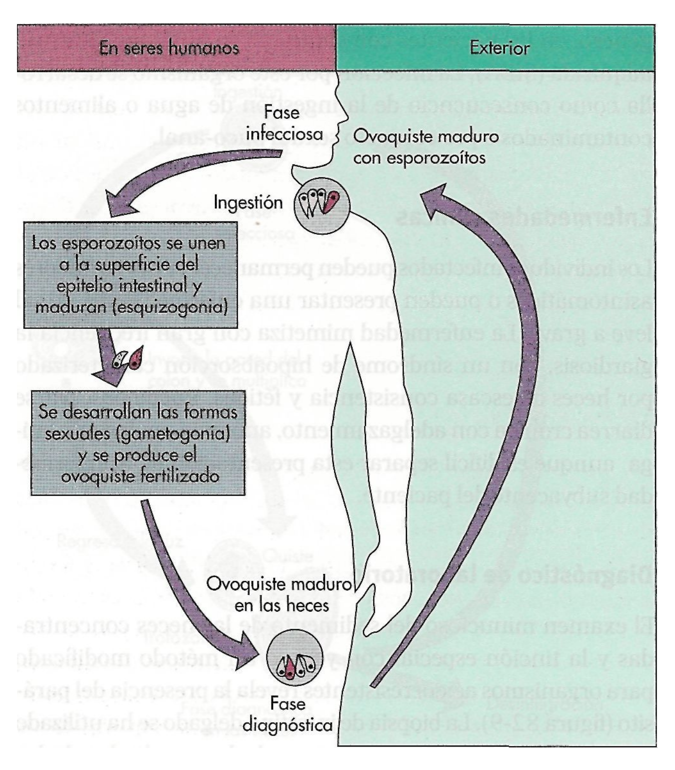


FIGURA 82-10. Ciclo vital del género *Cryptosporídium.*

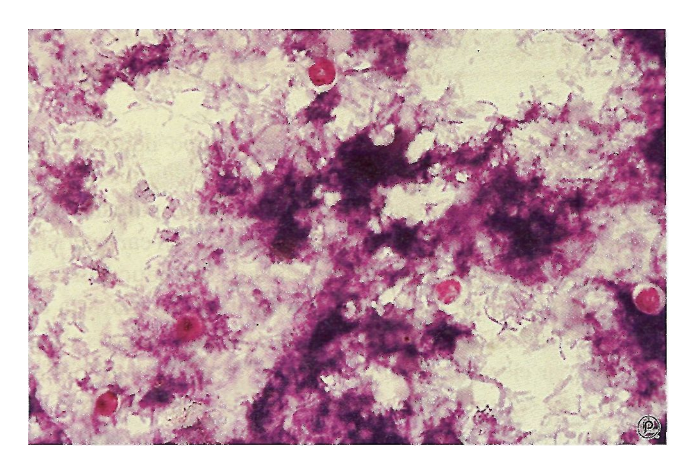


FIGURA 82-11. Ovoquistes de *Cryptosporídium* (aproximadamente entre 5 y 7 (jm de diámetro) con tinción acidorresistente (rojo). (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana, Pathology Images, 2003).

nismos *Cryptosporidium* se encuentran dentro del borde en cepillo del epitelio intestinal. Los coccidios se unen a la superficie de las células y se replican mediante un proceso que implica **esquizogonia** (figura 82-10). *Cryptosporidium parvum* es la especie más frecuente del género *Cryptosporidium* que infecta al ser humano. Otras especies, como *Cryptosporidium meleagrídis, C. felis* y *C. muris,* también se han aislado a partir de sujetos inmunodeprimidos parasitados.

Epidemiología

Los organismos de *Cryptosporidium* presentan una distribución universal. Se describe la infección en una amplia variedad de animales, como mamíferos, reptiles y peces. La transmisión de la criptosporidiosis a través del agua no se encuentra bien documentada como vía importante de infección. La extensa epidemia de criptosporidiosis registrada en Milwaukee (aproximadamente 300.000 afectados) estuvo ligada a la contaminación del suministro municipal de agua. Los criptosporidios son resistentes a las técnicas habituales de purificación de agua (cloración y ozono) y se considera que el vertido del agua residual local y de las aguas superficiales en los suministros de agua municipales es una importante fuente de contaminación. Otros medios de contaminación frecuentes son la diseminación por zoonosis a partir de reservónos animales hacia el ser humano y la transmisión de una persona a otra mediante las vías feco-oral y buco-anal. El personal veterinario, los manipuladores de animales y los homosexuales presentan un elevado riesgo de contraer la infección. En la actualidad se han descrito numerosas epidemias en las escuelas infantiles, donde la transmisión feco-oral es frecuente.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Al igual que otras infecciones por protozoos, la exposición a los organismos incluidos en *Cryptosporidium* puede conducir al estado de portador asintomático. La enfermedad en individuos previamente sanos suele consistir en una **enterocolitis** leve y de resolución espontánea caracterizada por una diarrea líquida sin sangre. La remisión espontánea después de un promedio de 10 días es característica. Por el contrario, la enfermedad en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con SIDA), caracterizada por 50 o más deposiciones por día y una enorme pérdida de líquidos, puede ser grave y mantenerse a lo largo de meses a años. En ciertos pacientes con SIDA se han descrito infecciones diseminadas por *Cryptosporidium.*

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Cryptosporidium puede ser detectado en gran cantidad en las muestras fecales no concentradas de pacientes inmunodeprimidos con diarrea. Los ovoquistes pueden ser concentrados mediante la técnica de flotación centrífuga del sulfato de cinc modificada o mediante el procedimiento de flotación en azúcar de Sheather. Las muestras pueden ser teñidas con el método modificado de **acidorresistencia** (figura 82-11) o bien por inmunofluorescencia indirecta. También se han comercializado pruebas de enzimoinmunoanálisis e inmunocromatografía para detectar antígenos fecales. El número de ovoquistes eliminados en las heces puede fluctuar; por este motivo, debe examinarse un mínimo de tres muestras fecales. Las pruebas serológicos para el diagnóstico y el control de las infecciones están aún en fase de investigación, por lo que no se encuentran ampliamente disponibles.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Por desgracia, no se ha desarrollado ningún tratamiento eficaz para el control de las infecciones por *Cryptosporidium* en los pacientes inmunodeprimidos. La mayor parte de la información terapéutica se basa en casos aislados e información anecdótica. El fármaco espiramicina puede ayudar a controlar la diarrea en algunos pacientes en estadios precoces del SIDA que presentan criptosporidiosis, aunque es ineficaz en los que han progresado a los estadios más evolucionados del síndrome. Espiramicina no es más eficaz que el placebo en el tratamiento de la diarrea por criptosporidios en niños. Recientemente, la Food *and Drug Administration* (FDA) estadounidese ha autorizado la administración de nitazoxanida para el tratamiento de la criptosporidiosis en niños de edades comprendidas entre 1 y 11 años. Las publicaciones relativas a la eficacia de acitromicina y paromomicina son prometedoras, aunque precisan confirmación. El tratamiento consiste, principalmente, en medidas complementarias para restaurar la gran pérdida de líquidos derivada de la diarrea líquida.

Debido a la amplia distribución de este organismo en el ser humano y en animales, la prevención de la infección es difícil. Deben mantenerse para esta enfermedad los mismos métodos de mejorar la higiene personal y la sanidad utilizados en el caso de otros protozoos intestinales. Los suministros de agua contaminados deben tratarse mediante cloración y filtración. Además, es fundamental evitar las actividades sexuales de elevado riesgo.

GÉNERO *CYCLOSPORA*

Fisiología y estructura

Cyclospora es un parásito coccidio que se relaciona taxonómicamente con el géneros *Isospora, Cryptosporidium parvum* y *Toxoplasma gondii.* Hasta el momento únicamente se ha identificado una especie capaz de infectar al ser humano, *Cyclospora cayetanensís.*

Aunque no se han determinado aún los detalles del ciclo vital del parásito, son similares a *Isospora,* en los que los ovoquistes se excretan en forma no esporulada y precisan un período de tiempo en el exterior del organismo anfitrión para que tenga lugar la maduración. Se ignora cuáles son los mecanismos patogénicos a través de los que *Cyclospora* provoca la enfermedad clínica; sin embargo, el organismo infecta normalmente el intestino delgado proximal y provoca cambios histopatológicos pronunciados. *Cyclospora cayetanensís* se observa en el interior de las vacuolas del citoplasma de las células epiteliales del yeyuno y su presencia se asocia a cambios inflamatorios, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas.

Las características morfológicas de los miembros del género *Cyclospora* son semejantes a las de *Isospora* y *C. parvum*, con escasas excepciones. Los ovoquistes de *Cyclospora* son esféricos y tienen 8 a 10 um de diámetro, al contrarío que los ovoquistes más pequeños (4 a 6 um) de *C. parvum* y los mayores ovoquistes elípticos de *Isospora* (15 a 25 jxm). El ovoquiste de *Cyclospora* contiene dos esporoquistes, cada uno de los cuales contiene dos esporozoítos; un esporozoíto contiene un núcleo unido a la membrana y micronemas característicos de los apicomplexanos. Por el contrario, el ovoquiste de *Cryptosporidium* contiene cuatro esporozoítos desnudos no enquistados, mientras que el ovoquiste de *Isospora* contiene dos esporoquistes, cada uno de los cuales contiene cuatro esporozoítos.

Epidemiología

Al igual que *Cryptosporidium,* los parásitos pertenecientes al género *Cyclospora* se encuentran ampliamente distribuidos por todo el mundo e infectan a diversos reptiles, aves y mamíferos. Aunque no se ha descrito la transmisión directa de un animal al ser humano ni de una persona a otra, existen en la actualidad indicios de que la infección por *Cyclospora* se adquiere mediante agua contaminada. En áreas endémicas, como Nepal, los estudios han demostrado un resurgimiento anual de la ciclosporiosis que coincide con la estación de las lluvias. La prevalencia de la infección (sintomática y asintomática) varía del 2% al 18% en las áreas endémicas y se estima del 0,1% al 0,5% en los países desarrollados. Las epidemias recientes ocurridas en EE.UU. se han presentado durante los meses estivales y, aunque no se ha identificado ningún origen, se ha propuesto la transmisión por contaminación del agua. De igual modo que el género *Cryptosporidium,* los organismos de *Cyclospora* son resistentes a la cloración y no se detectan con facilidad a través de los métodos utilizados habitualmente para garantizar la seguridad de los suministros de agua potable.



FIGURA 82-12. Ovoquiste esporulado de *Cyclospora cayetanensís.* Los ovoquistes miden entre 8 y 10 um de diámetro y contienen dos esporoquistes con dos esporozoítos (preparación en fresco con suero fisiológico aumento x900). (Por cortesía de J. Williams. Tomado de: Peters W, Giles HM. *Color atlas of tropical medicine and parasitology,* ed 4, London, 1995, Mosby-Wolfe.)

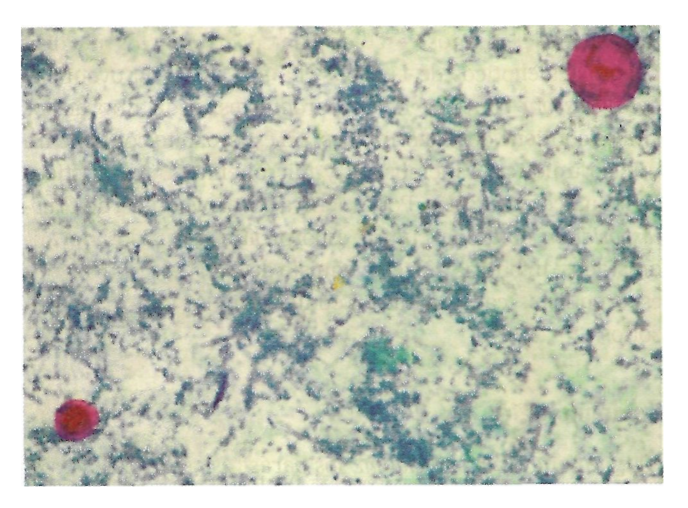


FIGURA 82-13. Ovoquistes de *Cryptosporidium parvum {parte inferior izquierda)* y de *Cyclospora cayetanensis {superior derecha).* Ambos parásitos se tiñen de rojo con la tinción de Ziehl-Neelsen; sin embargo, los organismos de *Cyclospora* toman, de forma típica, diversas tinciones y los ovoquistes son mayores (entre 8 y 10 um *frente* a 4 a 6 um). (Por cortesía de J. Williams. Tomado de Peters W, Giles HM: *Color atlas of tropical medicine and parasitology,* ed 4, London, 1995, Mosby-Wolfe.)

Enfermedades clínicas

Las manifestaciones clínicas de la ciclosporiosis se asemejan a los de la criptosporidiosis e incluyen náuseas leves, anorexia, espasmos intestinales y diarrea líquida. También se han descrito fatiga, malestar, flatulencia y abotargamiento. En los anfitriones inmunocompetentes, la diarrea es de resolución espontánea, aunque puede prolongarse a lo largo de varias semanas. Entre los individuos con inmunodeficíencia, específicamente los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la enfermedad clínica es típicamente prolongada y grave, y se asocia a un elevado índice de recidivas. Se ha descrito en dos pacientes con SIDA la infección de las vías biliares por *Cyclospora.*

Diagnóstico **de** laboratorio

El diagnóstico de ciclosporiosis se basa en la detección microscópica de los ovoquistes en las heces. Los ovoquistes pueden detectarse mediante la exploración con microscopio óptico de material fecal no teñido (en fresco), donde aparecen como cuerpos ligeramente arrugados de aspecto esférico a oval y no refringentes que miden entre 8 y 10 um de diámetro; presentan una agrupación interna de glóbulos unidos a la membrana (figura 82-12). En las muestras en fresco, los organismos de *Cyclospora* fluorescen cuando se examinan con el microscopio de fluorescencia ultravioleta equipado con un filtro de excitación de 365 nm.

Los ovoquistes de *Cyclospora* pueden concentrarse con la técnica de flotación centrífuga de sulfato de cinc modificada o con el procedimiento de flotación en azúcar de Sheather. Los organismos son acidorresistentes y, por este motivo, pueden ser detectados mediante la utilización de una de las numerosas técnicas de tinción para organismos acidorresistentes, incluyendo la tinción de Ziehl-Neelsen modificada y la tinción de acidorresistencia de Kinyoun (figura 82-13). Una característica distintiva de las especies de *Cyclospora* es su aspecto variable en las tinciones para organismos acidorresistentes, variando desde la ausencia de tinción hasta la presencia de rosa moteado o rojo intenso.

La sensibilidad, especificidad y valor predictivo relativos de los diversos métodos para el diagnóstico de la infección por *Cyclospora* se desconocen. Actualmente no existen técnicas de diagnóstico inmunológico que ayuden en el diagnóstico y control de estas infecciones. La naturaleza rudimentaria de las técnicas diagnósticas disponibles y la incompleta comprensión del proceso patológico pueden contribuir al escaso reconocimiento de la infección por *Cyclospora.*

Tratamiento, prevención **y control**

La eficacia del tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol se ha demostrado en algunos casos aislados; en un amplio estudio abierto de pacientes infectados por VIH y en un estudio controlado por placebo. En los pacientes infectados por VIH, los datos existentes indican que el elevado índice de recidivas puede reducirse por medio del tratamiento supresor crónico con trimetoprim-sulfametoxazol. Aunque se han utilizado numerosos agentes adicionales en diversos estudios, como metronidazol, norfloxacino, quinacrina, ácido nalidíxico, tinidazol y furoato de diloxanida, no se ha demostrado la eficacia de ninguno de estos compuestos.

Del mismo modo que en el género *Cryptosporidium,* la infección por *Cyclospora* es difícil de evitar. Aunque los organismos incluidos en este último género parecen resistentes a la cloración, el tratamiento de los suministros de agua mediante cloración y filtración continúa siendo una práctica razonable. Además, deben utilizarse como medidas de prevención frente a esta enfermedad los mismos métodos utilizados frente a otros protozoos intestinales, como la higiene personal y la mejora de las condiciones sanitarias.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los microsporidios son patógenos intracelulares obligados que pertenecen al género *Microspora.* Se consideran organismos eucariotas primitivos debido a que adolecen de mitocondrias, peroxisomas, membranas de Golgi y otros orgánulos típicos de los organismos eucariotas. Los parásitos se caracterizan por la estructura de sus esporas, que muestran un mecanismo complejo de extrusión tubular utilizado para inyectar el material infeccioso (esporoplasma) en las células. Se han detectado microsporidios en tejidos humanos y se han implicado como participantes en enfermedades humanas. Hasta la fecha, se han descrito seis

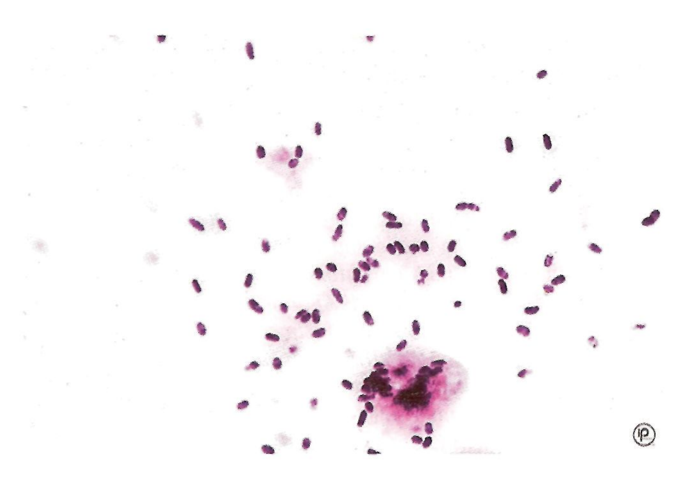


FIGURA 82-14. Esporas grampositivas del género *Encephalitozoon.* (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana, Pathology Images, 2003).

FIGURA 82-15. Frotis de una muestra de heces fijadas con formol que muestra esporas de microsporidios con tinción rojo rosácea. Las bacterias se encuentran teñidas de color verde pálido. (Tinción basada er cromotropos; aumento x 1000.) (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana, Pathology Images, 2003.)

géneros de microsporidios en el ser humano *{Encephalitozoon, Pleistophora, Nosema, Vittaforma, Trachipleistophora* y *Enterocytozoori)* y la especie no clasificada *Microsporídium.*

PATOGENIA

La infección por microsporidios se inicia mediante la ingestión de esporas. Después de la ingestión, las esporas pasan al duodeno, donde el esporoplasma y su material nuclear son inyectado a una célula adyacente del intestino delgado. Una vez en el interior de una célula anfitriona adecuada, los microsporidios se multiplican extensamente en el interior de una vacuola **parasitofora** o de forma libre en el citoplasma. La multiplicación intracelular incluye una fase de divisiones repetidas mediante fisión binaria **(merogonia)** y una fase que culmina en la formación de esporas **(esporogonia).** Los parásitos se diseminan de una célula a otra, provocando la muerte celular e inflamación local. Aunque ciertas especies son altamente selectivas con respecto al tipo de célula que invaden, los microsporidios en su conjunto son capaces de infectar cualquier órgano del ser humano y se han descrito infecciones diseminadas en individuos gravemente inmunodeprimidos. Posteriormente a la esporogonia, las esporas maduras que contienen el esporoplasma infeccioso pueden ser excretadas al exterior, perpetuando, de este modo, el ciclo vital del organismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los microsporidios se encuentran distribuidos por todo el mundo y presentan un amplio abanico de anfitriones entre los animales vertebrados e invertebrados. *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* han recibido una atención cada vez mayor debido a su capacidad de causar diarrea crónica en los pacientes con SIDA. Se han observado tanto organismos parecidos a *Encephalitozoon* como semejantes a *Enterocytozoon* en los tejidos de sujetos con SIDA que presentan hepatitis y peritonitis. Algunas especies de los géneros *Trachipleistophora* y *Nosema* provocan miositis en los pacientes inmunodeprimidos. Los parásitos de *Nosema* originar queratitis localizada, así como infección diseminada en niños con inmunodeficiencia grave. Los patógenos pertenecientes al género *Microsporídium* y *Encephalitozoon hellem* provocan infección en la córnea del ser humano.

Aunque el reservorio de la infección en el ser humano es desconocido, la transmisión se produce probablemente mediante la ingestión de esporas que se han eliminado por la orina y las heces de los animales o personas infectados. Como en la infección por criptosporidios, los pacientes con SIDA y otras deficiencias inmunitarias parecen presentar un riesgc superior para desarrollar la infección por microsporidios.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los signos y síntomas clínicos de la microsporidiosis son bastante variables en los pocos casos descritos en el ser humano. La infección intestinal provocada por *E. bieneusi* en los pacientes con SIDA se caracteriza por una persistente y debilitante diarrea similar a la observada en pacientes con criptosporidiosis, ciclosporiosis e isosporiosis. Las manifestaciones clínicas de la infección por otras especies de microsporidios dependen del sistema orgánico afectado y varían desde un dolor ocular localizado y pérdida de visión (algunas especie; de *Microsporídium* y *Nosema)* hasta alteraciones neurológicas y hepatitis *(Encephalitozoon cuniculí)* y un cuadro más generalizado de diseminación, con fiebre, vómitos, diarrea y hipoabsorción (ciertas especies de *Nosema).* En un caso de infección diseminada por *Nosema connori* se observó que el organismo afectaba los músculos de estómago, intestino, arterias, diafragma, corazón y las células parenquimatosas de hígado. pulmones y glándulas suprarrenales.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la infección por microsporidios puede realizarse mediante la detección de los organismos en el material de biopsia y mediante el examen con el microscopio electrónico del líquido cefalorraquídeo y de la orina. Las esporas miden entre 1 y 2 nm y pueden ser visualizadas con las técnicas de tinción de Gram (grampositivos) para organismos acidorresistentes, ácido peryódico de Schiff, inmunoquímicas y Giemsa (figura 82-14). Se ha descrito una técnica de tinción basada en cromotropos para la detección mediante microscopio óptico de las esporas de *E. bieneusi* y *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* en las heces y en los aspirados duodenales (figura 82-15). La microscopía electrónica se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de confirmación de la microsporidiosis, aunque se desconoce cuál es su sensibilidad. En la actualidad, se encuentran en investigación técnicas diagnósticas adicionales, como la reacción en cadena de la polimerasa, cultivo y pruebas serológicas. Estas técnicas no se consideran todavía suficientemente fiables para el diagnóstico habitual.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

No existe ningún tratamiento eficaz para las infecciones por microsporidios. El tratamiento con albendazol ha logrado la curación clínica de la encefalitozoonosis asociada al VIH. De igual forma, ciertos pacientes tratados con fármacos sulfurados han sobrevivido. La administración de fumagilina por vía oral se ha traducido en una mejora temporal en un estudio de pequeño tamaño centrado en la diarrea causada por E. *bieneusi* en pacientes infectados por VIH. En la actualidad, albendazol constituye el fármaco de elección de la microsporidiosis ocular (E. *hellem, E. cuniculi, Vitaforma corneae [Nosema corneum]),* intestinal (E. *bieneusi, Encephalitozoon [Septata] intestinalis)* y diseminada *(E. hellem,* E. *cuniculi,* E. *intestinalis,* género *Pleistophora).*

Como sucede en el caso del género *Cryptosporidium,* evitar la infección por microsporidios es difícil. Deben utilizarse, como medidas preventivas frente a esta enfermedad, los mismos métodos empleados para otros protozoos intestinales, como la mejora en la higiene personal y medidas sanitarias óptimas.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una veterinaria de 31 años refirió diarrea de 2 semanas de evolución. La diarrea fue descrita como leve, líquida y no sanguinolenta. La paciente describió 10 a 14 deposiciones diarreicas por día, cuya frecuencia no fue alterada por diversas medicaciones antidiarreicas autoprescritas. La exploración física reveló una mujer normalmente desarrollada y con un buen estado nutricional que parecía algo fatigada y ligeramente deshidratada. Los resultados de las exploraciones diagnósticas incluyeron una prueba serológica negativa para VIH, una exploración sigmoldoscópica normal y un cultivo de heces negativo para patógenos bacterianos. El examen microscópico de las heces no diagnosticó la presencia de leucocitos, y la prueba para la toxina de Clostridium difficile *arrojó igualmente resultados negativos. Se remitió una muestra fecal para el examen de huevos y parásitos y, posteriormente a las medidas de concentración adecuadas, se observaron ovoquistes acidorreslstentes.*

1. ¿Qué parásito se observó en las heces de la paciente?
2. ¿Cuál es la probable fuente de infección de esta mujer?
3. Si fuese VIH positiva, ¿qué otros patógenos deberían considerarse?
4. ¿Qué otros métodos, además del microscopio óptico, podrían utilizarse para el diagnóstico de la infección?
5. ¿Debería esta paciente recibir algún tratamiento antimicrobiano específico? En caso afirmativo, ¿qué tratamiento podría prescribirse? En caso negativo, ¿por qué no?

Bibliografía

Adam RD: Biology of *Giardia lamblía, Clin Microbiol Rev* 14:447-475,2001.

Clark DP: New insights into human cryptosporidiosis, *Clin Microbiol Rev* 12;554-563;, 1999.

Connor DH et al, editors: *Pathology of ínfectíous diseases,* vol II, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.

Espinosa-Cantellano M, Martinez-Palomo A: Pathogenesis of intestinal amebiasis: From molecules to disease, Clin *Microbiol Rev* 13:318-331, 2000.

Faubert G: Immune response to *Giardia duodenalis, Clin Microbiol Rev* 13:35-54, 2000.

García LS, editor: *Díagnostic medicalparasitology,* ed 4, Washington, 2001, ASM Press.

Gardner TB, Hill DR: Treatment of giardiasis, *Clin Microbiol Rev* 14:114-128,2001.

Hunter PR, Nichols G: Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients, *Clin Microbiol Rev* 15:145-154, 2002.

Leber AL, Novak SM: Intestinal and urogenital amebae, flagellates, and ciliates. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Ortega YR, Arrowood M: *Cryptosporidium, Cyclospora,* and *Isospora.* In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Peters W, Giles HM: *Color atlas of tropical medicine and parasitology,* ed 4, London, 1995, Mosby-Wolfe.

Schwartz DA et al: Pathology of microsporidiosis: Emerging parasitic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome, *ArchPatholLabMed* 120:173-188,1996.

Soave R: Cyclospora: An overview, Clin *Infect Dis* 23:429-437, 1996.

Tanyuksel M, Petri WA Jr: Laboratory diagnosis of amebiasis, *Clin Microbiol Rev* 16:713-729, 2003.

Weber R, Canning EU: Microsporidia. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Wittner M, Weiss LM, editors: The microsporidia and microsporidiosis, Washington, 1999, ASM Press.

CAPÍTULO 83

Protozoos sanguíneos y tisulares

Los protozoos sanguíneos y tisulares están íntimamente relacionados con los parásitos intestinales en prácticamente todos los aspectos, excepto en lo que hace referencia a la localización de la infección (cuadro 83-1). Los parásitos causantes del paludismo *(Plasmodium)* infectan tanto la sangre como los tejidos.

Género *Plasmodium*

Los plasmodios son coccidios o esporozoos que parasitan las células sanguíneas y, al igual que otros coccidios, necesitan dos organismos anfitriones: mosquitos para las fases de reproducción sexual, y el ser humano y animales para la reproducción asexual. La infección por parásitos del género *Plasmodium* (p. ej., paludismo) representa entre 1 y 5 miles de millones de episodios de fiebre y 1 a 3 millones de muertes cada año, el 85% de las cuales se registra en África.

. Las cuatro especies de plasmodio que infectan al ser humano son *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae* y *Plasmodium falciparum* (tabla 83-1). Estas especies tienen un ciclo vital común, como se ilustra en la figura 83-1. La infección del ser humano comienza con la picadura del mosquito *Amplíeles,* que introduce **esporozoítos** con su saliva en el sistema circulatorio. Los esporozoítos son transportados a las células del parénquima hepático, en las que tiene lugar la reproducción asexual **(esquizogonia).** Esta fase de crecimiento se conoce como ciclo **extraeritrocitario** y dura entre 8 y 25 días, dependiendo de la especie de *Plasmodium.* Algunas especies (p. ej., *P. vivax, P. ovale)* pueden establecer una fase hepática latente en la que los esporozoítos (denominados **hipnozoítos** *o formas latentes)* no se dividen. La presencia de estos plasmodios viables puede dar lugar a una recidiva de la infección meses o años después de la enfermedad clínica inicial (paludismo recidivante). Los hepatocitos acaban por romperse, liberando los plasmodios (denominados en esta fase **merozoítos),** que se adhieren a los receptores específicos de la superficie de los hematíes y penetran en ellos, iniciando así el ciclo eritrocitario.

La replicación asexual progresa a través de una serie de estadios (anillo, trofozoíto, esquizonte), que culminan con la rotura del hematí y la liberación de hasta 24 merozoítos. que infectarán otros hematíes, con lo que se inicia otro ciclo de replicación. Algunos merozoítos también se transforman dentro de los hematíes en **gametocitos** machos y hembras. Cuando un mosquito ingiere estos gametocitos maduros al succionar la sangre, se inicia el ciclo de reproducción sexual, que culmina en la producción de esferozoítos infecciosos para el ser humano. Esta fase reproductora sexual que tiene lugar en el mosquito es necesaria para la persistencia del paludismo dentro de una población.

La mayoría de los casos de paludismo aparecidos en EE.UU. corresponden a visitantes o residentes de países en los que la enfermedad es endémica (paludismo importado). Sin embargo, el vector apropiado, el mosquito *Anopheles,* se encuentra en varias regiones de EE.UU., y se ha observado la transmisión doméstica de la enfermedad (paludismo introducido). Además de la transmisión por mosquitos, el paludismo se puede contagiar también a través de las transfusiones de sangre procedente de un donante infectado (paludismo transfusional). Ese tipo de transmisión puede ocurrir también entre los adictos a drogas por vía parenteral que comparten agujas y jeringuillas (paludismo del drogodependiente/mainline). La transmisión transplacentaria, aunque rara, representa otro posible mecanismo de contagio (paludismo congénito).

PLASMODIUM VIVAX

Fisiología y estructura

P. vivax (figura 83-2) es selectivo en cuanto a que sólo invade hematíes jóvenes inmaduros. En las infecciones debidas a este parásito, los hematíes infectados suelen estar agrandados y con-

CUADRO 83-1. Protozoos sanguíneos y tisulares con importancia médica

Género *Plasmodium*	Género *Balamuthia*
Género *Babesia*	Género *Naegleña*
Género *Toxoplasma*	Género *Leishmania*
Género *Sarcocystis*	Género *Trypanosomo*
Género *Acanthamoeba*	

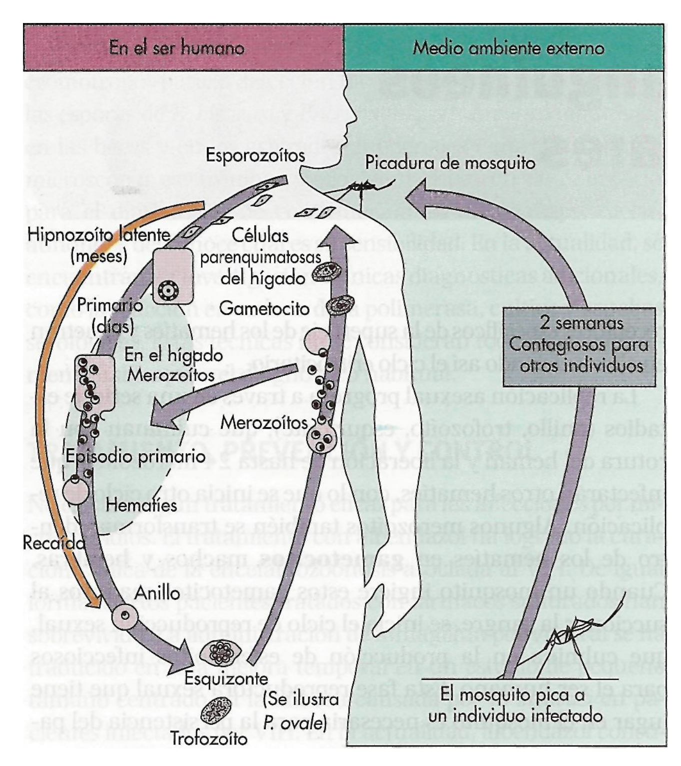


FIGURA 83-1. Ciclo vital del género *Plasmodium.*

tienen numerosos granulos de color rosa o **puntos de Schüffner,** el trofozoíto tiene forma de anillo con aspecto ameboide, los trofozoítos más maduros y los esquizontes eritrocitarios contienen hasta 24 merozoítos, los gametocitos son redondos. Estas características resultan útiles para la identificación de la especie, lo cual tiene importancia para el tratamiento del paludismo.

Epidemiología

P. vivax es el plasmodio humano más frecuente y con distribución geográfica más amplia, que incluye regiones tropicales, subtropicales y templadas.

Enfermedades clínicas

Tras el período de incubación (en general de 10 a 17 días), el paciente presenta síntomas inespecíficos de tipo gripal, como cefalea, mialgias, fotofobia, anorexia, náuseas y vómitos.

Al progresar la infección, aumenta el número de hematíes rotos que liberan merozoítos, así como detritos celulares tóxicos y hemoglobina, a la circulación. El conjunto de estas sustancias produce el cuadro típico de escalofríos, fiebre y temblor propios del paludismo. Estos **paroxismos** suelen repetirse de forma periódica (generalmente cada 48 horas), conforme se repite el ciclo de infección, multiplicación y lisis celular. Los paroxismos pueden ser relativamente leves o bien empeorar y convertirse en crisis graves, con horas de sudoración, escalofríos, temblores y fiebre alta persistente (39,5 °C a 41 °C) y postración.

P. vivax es responsable del «paludismo terciano benigno». Este término hace referencia a que los paroxismos se repiten cada 48 horas (en los pacientes no tratados) y al hecho de que la mayoría de los pacientes toleran los episodios y pueden sobrevivir durante años sin tratamiento. Sin embargo, si no se tratan, las infecciones crónicas por *P. vivax* pueden conducir a lesión cerebral, renal y hepática a causa del pigmento palúdico, los detritos celulares y el taponamiento de los capilares de estos órganos por acumulaciones de hematíes agregados.

TABLA83-1. Parásitos palúdicos que infectan a los seres humanos

Parásito	Enfermedad
Plasmodium vivax	Paludismo terciano benigno o por vivax
P. ovale	Paludismo terciano benigno u oval
P. malaríae	Paludismo palúdico o cuartano
P. fatciparum	Paludismo terciano maligno o por falciparum

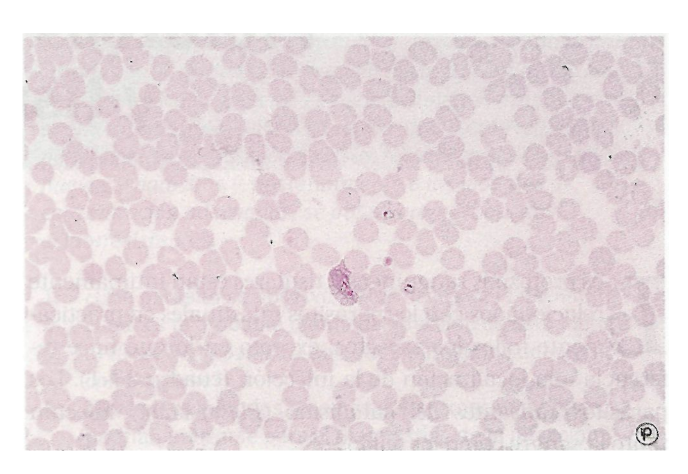


FIGURA 83-2. Formas anulares y trofozoítos jóvenes de *Plasmodium vivax.* Obsérvense las múltiples fases del parásito (anillos y trofozoíto) visualizadas en las extensiones de sangre periférica, el aumento de tamaño de los hematíes parasitados y la presencia de puntos de Schüffner en los trofozoítos. Estos hallazgos son característicos de las infecciones por *P. vivax.* (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

Diagnóstico de laboratorio

El examen microscópico de las extensiones sanguíneas finas y gruesas constituye el método de elección para confirmar el

diagnóstico clínico de paludismo e identificar la especie concreta de plasmodios responsable de la enfermedad. La extensión gruesa es un método de concentración y se puede usar para detectar la presencia de organismos. Con entrenamiento es posible emplear también este método para identificar la especie. La extensión fina resulta más útil para la identificación a nivel de especie. Las extensiones de sangre se pueden obtener en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad, pero el mejor momento corresponde a los períodos entre los paroxismos de escalofríos y fiebre, cuando existe un mayor número de organismos intracelulares. Quizá sea necesario obtener varias muestras de sangre a intervalos de 4 a 6 horas.

Se dispone de procedimientos serológicos, pero se emplean sobre todo en los estudios epidemiológicos o para la detección de los donantes de sangre infectados. Las pruebas serológicas suelen permanecer positivas durante aproximadamente un año, incluso después de completar el tratamiento de la infección.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la infección por P. *vivax* exige una combinación de medidas complementarias y de quimioterapia. Dentro de las primeras se incluyen el reposo en cama, el alivio de la fiebre y la cefalea, la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y, en algunos casos, la transfusión de sangre.

Se utilizan los siguientes regímenes de quimioterapia:

1. Supresor: encaminado a evitar la infección y los síntomas clínicos (es decir, una forma de profilaxis).
2. Terapéutico: destinado a la erradicación del ciclo eritrocitario.
3. Curación radical: destinado a la erradicación del ciclo exoeritrocitario en el hígado.
4. Gametocida: destinado a destruir los gametocitos eritrocitarios con el fin de prevenir la transmisión al mosquito.

Cloroquina es el fármaco de elección para la supresión y el tratamiento de la infección por *P. vivax,* seguida de primaquina para la curación radical y la eliminación de los gametocitos. En Indonesia, las islas Salomón, Nueva Guinea y Brasil han aparecido formas de *P. vivax* resistentes a cloroquina. Los pacientes con infección por P. *vivax* resistente a cloroquina pueden recibir tratamiento con otros fármacos, por ejemplo, mefloquina ± artesunato, quinina, pirimetamina-sulfadoxina y doxiciclina. El fármaco primaquina es especialmente eficaz para prevenir la recidiva por formas latentes de P. *vivax* en el hígado. Puesto que los fármacos antipalúdicos son potencialmente tóxicos, los médicos han de controlar los regímenes terapéuticos recomendados.

La quimioprofilaxis y la erradicación rápida de las infecciones tienen importancia crucial para romper el ciclo de transmisión mosquito-ser humano. También es esencial el control de la reproducción de los mosquitos, así como la protección de los individuos mediante mallas, mosquiteras, prendas de vestir adecuadas y repelentes de insectos. Los inmigrantes procedentes de áreas endémicas y los individuos que viajan a esas zonas deben ser cribados cuidadosamente por medio de extensiones sanguíneas o pruebas serológicas para identificar posibles infecciones. Se está investigando la obtención de vacunas para la protección de los habitantes que residen en áreas endémicas y o las visitan.

PLASMODIUM OVALE

Fisiología y estructura

P. *ovale* es similar a P. *vivax* en muchos aspectos, incluyendo la selectividad para infectar los hematíes jóvenes flexibles. En consecuencia, la célula anfitriona aumenta de tamaño y se distorsiona, y suele adoptar una forma esférica. Los puntos de Schüffner aparecen como granulos de color rosa pálido y. a menudo, el borde celular presenta fimbrias o un aspecto irregular. El esquizonte de P. *ovale*, una vez maduro, contiene alrededor de la mitad de los merozoítos observados en P. *vivax*.

Epidemiología

P. *ovale* se encuentra sobre todo en África tropical, donde muchas veces es más prevalente que P. *vivax.* También se observa en Asia y Sudamérica.

Enfermedades clínicas

El cuadro clínico del paludismo terciano por P. *ovale* (fiebre terciana benigna o paludismo oval) es similar al provocado por P. *vivax.* En ausencia de tratamiento, las infecciones duran sólo alrededor de un año, en lugar de varios años como en el caso de P. *vivax.* Tanto la recidiva como la fase de recrudecimiento son parecidas a las causadas por P. *vivax.*

Diagnóstico de laboratorio

Al igual que para P. *vivax,* se examinan extensiones de sangre gruesas y finas para detectar las típicas células anfirrionas ovaladas con puntos de Schüffner y pared celular irregular. Las pruebas serológicas presentan reacción cruzada con P. *vivax* y con otros plasmodios.

Tratamiento, prevención **y control**

El régimen de tratamiento, incluyendo la administración de primaquina para prevenir la recidiva por formas hepáticas latentes, es similar al descrito para las infecciones por P. *vivax.* La prevención de la infección por P. *ovale* implica las mismas medidas usadas para la prevención de la infección por P. *vivax* y los demás plasmodios.

PLASMODIUM MALARIAE

Fisiología y estructura

En contraste con P. *vivax* y *P. ovale, P. malarias* solamente es capaz de infectar hematíes maduros con membranas celulares relativamente rígidas. En consecuencia, el crecimiento del parásito se debe adaptar al tamaño y la forma del hematíe. Este hecho hace que no produzca un agrandamiento ni una distorsión del hematíe, a diferencia de lo que ocurre en el caso de P. *vivax* y P. *ovale,* pero el parásito adopta formas peculiares dentro de la célula anfitriona: «formas en banda y en barra», así como formas muy compactas que tienen un color oscuro con las técnicas de tinción. El esquizonte de P. *malariae* no acusa agrandamiento ni distorsión del hematíe y se suele componer de ocho merozoítos que adoptan una disposición en roseta. A veces aparecen en la célula anfitriona granulos rojizos llamados puntos de Ziemann.

A diferencia de P. *vivax* y P. *ovale,* no se encuentran hipnozoítos de P. *malariae* en el hígado ni se producen recidivas de la enfermedad. Existen recrudecimientos y se pueden observar nuevas crisis después de la aparente desaparición de los síntomas.

Epidemiología

P. *malariae* se encuentra sobre todo en las mismas regiones subtropicales y templadas que las infecciones por los otros plasmodios, pero es menos frecuente.

Enfermedades clínicas

El período de incubación de P. *malarie* es el más largo entre todos los plasmodios y suele durar 18 a 40 días, aunque en ocasiones se prolonga durante meses o años. Los primeros síntomas son de tipo gripal y la fiebre se repite cada 72 horas (cuartana o paludismo palúdico). Las crisis tienen carácter entre moderado y grave y duran varias horas. Las infecciones no tratadas pueden persistir hasta 20 años.

Diagnóstico de laboratorio

El estudio de las extensiones sanguíneas gruesas y finas en busca de las formas «en barra y en banda» características, así como de esquizontes en «roseta», permite elaborar el diagnóstico de infección por P. *malariae.* Como ya se ha explicado, las pruebas serológicas presentan reacciones cruzadas con otros plasmodios.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento es similar al empleado en las infecciones por P. *vivax* y P. *ovale,* y se deben administrar fármacos para prevenir el recrudecimiento. Sin embargo, no es necesario el tratamiento para prevenir las recaídas asociadas a la presencia de formas hepáticas latentes debido a que no existen en el caso de P. *malariae.* Las medidas de prevención y control son las ya expuestas en las secciones relativas a P. *vivax* y P. *ovale.*

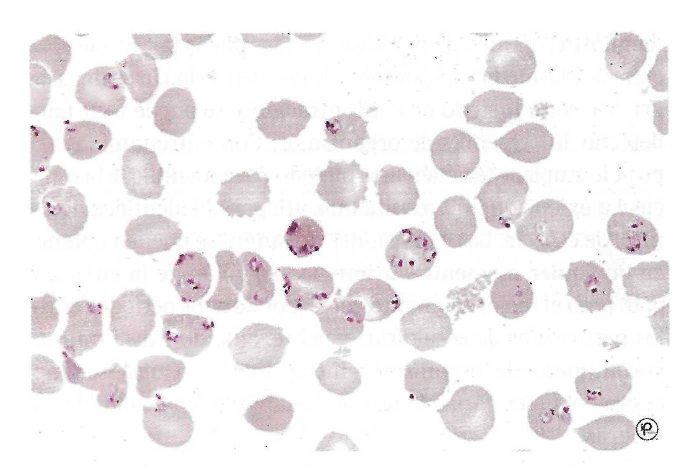


FIGURA 83-3. Formas anulares de *Plasmodium falciparum.* Obsérvense las múltiples formas anulares presentes en el interior de los hematíes individuales, una característica de este organismo. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

PLASMODIUM FALCIPARUM

Fisiología y estructura

P. *falciparum* no muestra selectividad por ningún tipo de hematíes y puede invadir cualquiera de ellos en cualquiera de sus fases de evolución. Además, es posible que múltiples esporozoítos infecten un solo hematí. Así, pueden verse tres o incluso cuatro anillos pequeños en una célula infectada (figura 83-3). P. *falciparum* se observa con frecuencia en el borde o en la periferia de la membrana de la célula anfitriona, con aspecto de estar «pegado» en la cara exterior de la misma (véase figura 83-3). Tal posición se conoce como ***appliqué*** o ***accolé*** y es distintiva de esta especie.

Los trofozoítos y los esquizontes de P. *falciparum* rara vez se encuentran en las extensiones sanguíneas, debido a que permanecen secuestrados en el hígado y el bazo. Sólo cuando la infección es muy intensa aparecen en la circulación periférica. Así, el examen de las extensiones de sangre periférica de los pacientes con paludismo por P. *falciparum* en los casos típicos sólo revela formas en anillo jóvenes y a veces gametocitos. Los gametocitos típicos en forma semilunar son diagnósticos de la especie (figura 83-4). Los hematíes infectados no aumentan de tamaño ni se distorsionan, a diferencia de lo que ocurre en las infecciones por P. *vivax* y P. *ovale.* En ocasiones se detectan granulos rojizos conocidos como **puntos de Maurer.**

P. *falciparum,* como P. *malariae,* no produce hipnozoítos en el hígado. No se han detectado recidivas.

Epidemiología

P. *falciparum* se distribuye casi exclusivamente en regiones tropicales y subtropicales.

Enfermedades clínicas

De todos los plasmodios, *P.faldixirum* es el que licué el período de incubación más corto, que va de 7 a 10 días y nunca se prolonga a lo largo de meses o años. Después de los primeros síntomas de tipo gripal, *P.falciparum* produce con rapidez escalofríos y fiebre diarios **(cotidianos)** acompañados de náuseas, vómitos y diarrea importantes. Más adelante, la periodicidad de los episodios se convierte en terciana (intervalos de 36 a 48 horas) y se observa una enfermedad fulminante. El término paludismo **terciario maligno** resulla apropiado para esta infección. Dado que el cuadro de náuseas, vómitos y diarrea es similar al de las infecciones intestinales, se ha afirmado que esta forma de paludismo es «el imitador maligno».

Aunque cualquier forma de infección palúdica puede ser mortal, el fallecimiento resulta más probable en el caso de infección por *P. falciparum.* El aumento progresivo del número de hematíes infectados y destruidos produce detritos celulares tóxicos, adhesión de los hematíes al endotelio vascular y a los hematíes vecinos y formación de trombos capilares por masas de hematíes, plaquetas, leucocitos y pigmento palúdico.

La afectación del cerebro (paludismo cerebral) es más frecuente en la infección por P. *falciparum.* El taponamiento de los capilares por acumulación de pigmento palúdico y por masas de células puede conducir al coma y la muerte.

El paludismo por P. *falciparum* se asocia también a lesión renal, que provoca la llamada **fiebre de las aguas negras.** La hemolisis intravascular con destrucción rápida de hematíes ocasiona una acusada hemoglobinuri y puede causar insuficiencia renal, necrosis tubular, síndrome nefrótico y muerte. La afectación hepática se caracteriza por dolor abdominal, vómitos biliosos, diarrea grave y rápida deshidratación.

Diagnóstico de laboratorio

Las extensiones sanguíneas gruesas y finas muestran los anillos característicos de P. *falciparum,* muchas veces varios de ellos dentro de una sola célula y en posición *accolé* (véase figura 83-3). También es diagnóstica la presencia de gametocitos con forma semilunar (figura 83-4).

El personal de laboratorio debe llevar a cabo un estudio cuidadoso de las extensiones de sangre, ya que pueden existir infecciones mixtas con combinación de las cuatro especies pero con mayor frecuencia de P. *falciparum* y P. *vivax.* La detección de una infección mixta tiene influencia directa sobre el tratamiento elegido.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento del paludismo se fundamenta en los antecedentes de viajes a zonas endémicas, la evaluación clínica y el diagnóstico diferencial precoz, el diagnóstico de laboratorio rápido y exacto y el uso correcto de fármacos antipalúdicos.

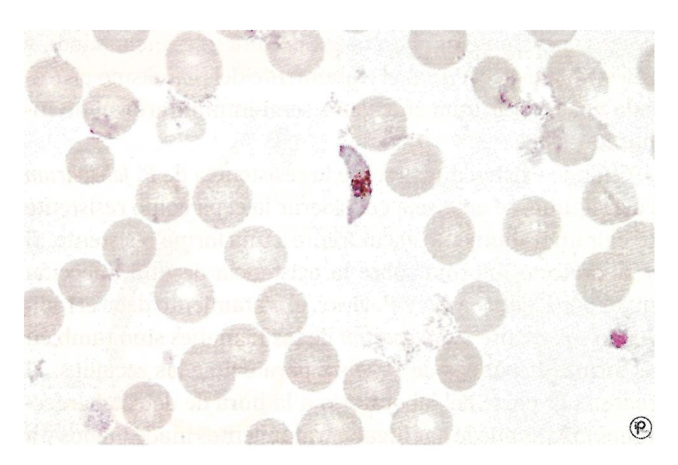


FIGURA 83-4. Gametocito maduro de *P. falciparum.* La presencia de esta estructura con forma de salchicha es diagnóstica de paludismo por *P. falciparum.* (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

Puesto que en muchas zonas del mundo existen cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, los médicos deben revisar todos los protocolos actuales con el objeto de administrar un tratamiento adecuado a los pacientes aquejados de una infección por P. *falciparum,* prestando una especial atención a las zonas en que existe resistencia a cloroquina. Si los antecedentes del paciente indican que la infección no se adquirió en una de las regiones con resistencia a cloroquina, el fármaco de elección será cloroquina o quinina por vía parenteral. Los pacientes infectados por P. *falciparum* resistente a cloroquina (o P. *vivax)* pueden recibir tratamiento con otros fármacos, por ejemplo, atovaquone + proguanil, mefloquina + artesunato, quinina, quinidina, pirimetamina-sulfadoxina y doxiciclina. Dado que quinina y pirimetamina - sulfadoxina son potencialmente tóxicas, se utilizan en el tratamiento en mayor medida que en la profilaxis de este proceso. El compuesto amodiaquina, un análogo de cloroquina, es eficaz frente a *P. falciparum* resistente a cloroquina; sin embargo, su toxicidad limita su uso. Algunos nuevos fármacos dotados de una excelente actividad frente a las cepas multirresistentes de *P. falciparum* son los metanoles fenantreno, halofantrina y lumafantrina, y las artemesininas, artemeter y artesunato, los cuales son derivados de los sesquiterpenos.

Se ha demostrado que las combinaciones de las artemisininas de acción rápida con un compuesto antimalárico existente o de reciente introducción disponen de una notable eficacia tanto en el tratamiento como en el control del paludismo. La rápida reducción de la biomasa del parásito (alrededor de 10^8 veces en el plazo de 3 días) ocasionada por las artemesininas deja una cantidad relativamente pequeña de organismos a eliminar por el segundo fármaco (por lo general, mefloquina o lumafantrina). Ello comporta un notable descenso de la exposición de la población del parásito a mefloquina o lumafantrina, lo que disminuye la probabilidad de generar un mutante resistente a partir de la cepa responsable de la infección. Las combinaciones de artesunato y mefloquina, así como de arte-

meter y lumafantrina, han obtenido una tolerancia buena y una señalada eficacia en el tratamiento del paludismo provocado por *P. falciparum* en sujetos semi-inmunitarios y no inmunitarios.

Cuando existen dudas sobre la resistencia de *P. falciparum* a cloroquina, se aconseja considerar la cepa como resistente y elegir un tratamiento eficaz frente a una forma resistente. Si el laboratorio informa sobre la existencia de una infección mixta por P. *falciparum* y *P. vivax*, el tratamiento debe erradicar no solamente *P. falciparum* de los hematíes sino también las formas hepáticas de P. *vivax* para evitar las recaídas. El fracaso por parte del laboratorio a la hora de detectar infecciones mixtas puede dar lugar a tratamientos inadecuados y a un retraso innecesario de la curación completa.

La infección por P. *falciparum* se puede prevenir y controlar de la misma manera que la infección por P. *vivax* y otras formas de paludismo que afectan al ser humano. La resistencia a cloroquina complica el tratamiento de estas enfermedades, pero se puede superar cuando el médico conoce los regímenes alternativos.

Género ¡B@jlb(BSía

Babesia son parásitos esporozoarios intracelulares que recuerdan a los plasmodios desde el punto de vista morfológico. La babesiosis es una zoonosis que afecta a diversos animales, por ejemplo, ciervos, vacas y roedores; el ser humano actúa como organismo anfitrión accidental. La infección se transmite a través de garrapatas de *Ixodes*. *Babesia microti* es la causa habitual de babesiosis en EE.UU.

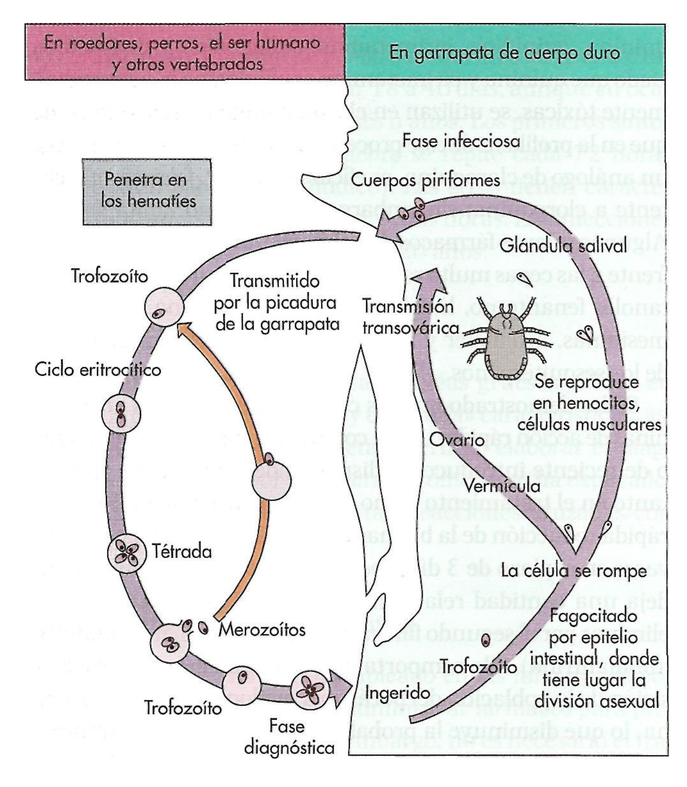


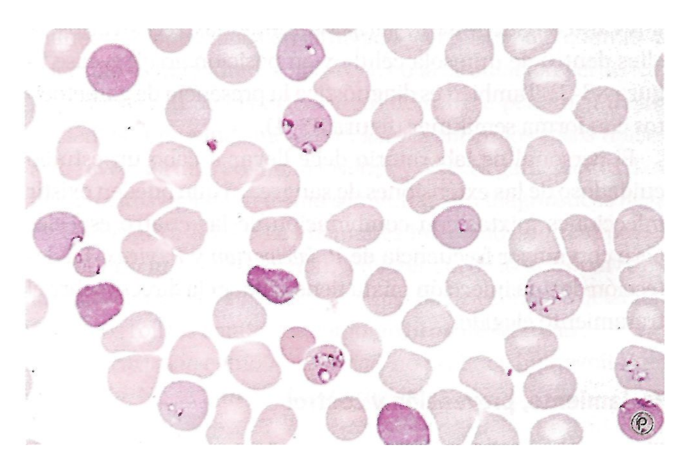
FIGURA 83-5. Ciclo vital del género *Babesia.*

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

La infección en el ser humano se contrae como consecuencia del contacto con una garrapata infectada (figura 83-5). Los cuerpos piriformes infecciosos son introducidos en el torrente sanguíneo e infectan a los hematíes. Los trofozoítos intraeritrocitarios se multiplican por fisión binaria, forman tetradas y después producen la lisis del hematíe con liberación de merozoítos. Estos pueden reinfectar otras células para mantener así la infección. Igualmente, las células infectadas pueden ser ingeridas por las garrapatas al alimentarse de sangre y el organismo se multiplica también en el artrópodo. La infección dentro de la población de garrapatas se mantiene, asimismo, por transmisión transovárica. Las células humanas infectadas recuerdan a las formas anulares de *Plasmodium falciparum,* pero el examen cuidadoso de las extensiones sanguíneas no pone de manifiesto la presencia de pigmento palúdico ni de otras formas de la fase de crecimiento que suelen ser características en las infecciones por plasmodios (figura 83-6).

EPIDEMIOLOGÍA

Hay más de 70 especies diferentes de *Babesia* en África, Asia, Europa y Norteamérica, siendo *Babesia microti* la causa de la enfermedad en el ser humano a lo largo de la costa nordeste de EE.UU. (p. ej., Nantucket Island, Martha's Vineyard, Shelter Island). *Ixodes dammini* es la garrapata que transmite la babesiosis en esta zona, y el reservorio natural viene representado por los ratones de campo, topos y otros pequeños roedores. Los estudios serológicos en zonas endémicas han demostrado una elevada incidencia de exposición previa a *Babesia.* Presu-



F1GURA83-6. Formas anulares de *Babesia microti.* Obsérvense las numerosas formas anulares en el interior de los hematíes y las semejanzas existentes con las de P. *falciparum* en la figura 83-3. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

miblemente, la mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves. *Babesia divergens,* que ha sido detectada con una frecuencia mayor en Europa, causa infecciones graves, muchas veces mortales, en individuos sometidos a esplenectomía. Aunque la mayoría de las infecciones se relacionan con la picadura de garrapatas, también se han referido casos de infecciones contraídas como consecuencia de una transfusión sanguínea.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Después de un período de incubación de entre 1 y 4 semanas, los pacientes con síntomas presentan malestar general, fiebre sin periodicidad, cefalea, escalofríos, sudoración, cansancio y debilidad. Según progresa la infección y aumenta el número de hematíes destruidos, aparece anemia hemolítica y el paciente puede desarrollar insuficiencia renal. La enfermedad avanzada puede cursar con hepatomegalia y esplenomegalia. Es posible que persista una parasitemia de bajo grado a lo largo de varias semanas. La esplenectomía o la asplenia funcional, la inmunosupresión y la edad avanzada aumentan la vulnerabilidad a la infección, así como a la enfermedad grave.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen de las extensiones sanguíneas representa el método diagnóstico de elección. Los técnicos de laboratorio han de tener experiencia en diferenciar los géneros *Babesia* y *Plasmodium. Babesia* puede remedar *Efalciparum* cuando varias formas anulares de pequeño tamaño infectan un mismo hematíe, (véase figura 83-6). Las extensiones sanguíneas pueden arrojar resultados negativos en pacientes con parasitemia de bajo grado. Estos casos se pueden diagnosticar mediante inoculación de la sangre al hámster, un animal muy vulnerable a la infección. También se disponen de pruebas serológicas para el diagnóstico.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los fármacos de elección son la combinación de clindamicina y quinina. También se han usado, con resultados variables, otros agentes antiprotozoarios, como cloroquina y la pentamidina. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad leve se recuperan sin necesidad de recibir ningún tratamiento específico. Las transfusiones han tenido éxito en pacientes esplenectomizados aquejados de infecciones graves por *B. microti* o *B. divergens.* La utilización de prendas protectoras y de repelentes de los insectos puede minimizar la exposición a las garrapatas en áreas endémicas, lo que reviste una gran importancia en la prevención de la enfermedad. La garrapata ha de alimentarse durante varias horas a partir de un individuo para transmitir los organismos, por lo que la eliminación rápida del artrópodo adherido puede evitar la infección.

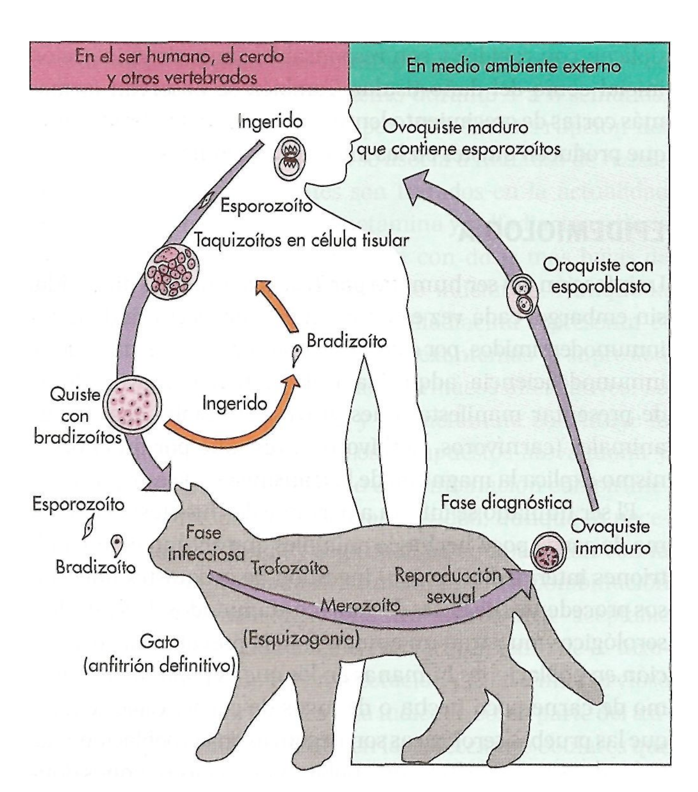


FIGURA 83-7. Ciclo vital de *Toxoplasma gondii.*

Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii es un parásito coccidiano típico que se encuentra relacionado con *Plasmodium, Isosporora* y otros miembros del tipo *Apicomplexa.* Se trata de un parásito intracelular que se encuentra en una amplia variedad de animales, como aves, y también en el ser humano. Tan sólo se ha descrito una especie y parece existir poca variación entre las distintas cepas. El reservorio esencial de *T. gondii* es el gato doméstico común y otros felinos.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los organismos se desarrollan en las células intestinales del gato, así como durante un ciclo extraintestinal que implica su paso a los tejidos por medio del torrente sanguíneo (figura 83-7). Los organismos del ciclo intestinal son eliminados con las heces del animal y maduran en el medio ambiente externo para transformarse en ovoquistes infecciosos al cabo de 3 o 4 días. Los ovoquistes, similares a los de *Isospora belli,* un protozoo parásito intestinal del ser humano, pueden ser ingeridos por los ratones y otros animales (incluyendo los humanos) y producir una infección aguda o crónica de varios tejidos, entre los que figura el cerebro. Los gatos contraen la infección al ingerir tejidos procedentes de roedores infectados.

A partir del ovoquiste se desarrollan algunas formas infecciosas, o trofozoítos, que aparecen como cuerpos semilunares delgados y se conocen como taquizoítos. Estas formas se mul-

tiplican con rapidez y son responsables tanto de la infección inicial como del daño tisular. También se observan formas más cortas de crecimiento lento, conocidas como bradizoítos, que producen quistes en las infecciones crónicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección del ser humano por T. *gondii* está muy difundida; sin embargo, cada vez está más claro que ciertos individuos inmunodeprimidos, por ejemplo, los pacientes con síndrome de inmunodeñciencia adquirida (SIDA), tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones graves. El amplio abanico de animales (carnívoros, herbívoros, aves) que portan el organismo explica la magnitud de la transmisión de este parásito.

El ser humano se infecta a partir de dos fuentes: *a)* consumo de carne poco hecha de animales que actúan como anfitriones intermediarios, y *b)* ingestión de ovoquistes infecciosos procedentes de heces de gatos contaminados. Los estudios serológicos muestran un aumento en la prevalencia de infección en poblaciones humanas en las que es popular el consumo de carne poco hecha o de jugos de carne. Cabe señalar que las pruebas serológicas son negativas en las poblaciones de individuos y de roedores que habitan las pocas regiones donde nunca han existido gatos. Por lo que se refiere a EE.UU., los brotes epidémicos de toxoplasmosis suelen relacionarse con el consumo de carne poco hecha (p. ej., hamburguesas) o el contacto con heces de gato.

La infección transplacentaria es posible durante el embarazo tanto a partir de infección adquirida por carne o jugos de carne como a partir del contacto con heces de gato. La infección por transfusión de sangre contaminada es posible, pero no frecuente. La transmisión transplacentaria a partir de la madre infectada tiene consecuencias devastadoras para el feto.

Aunque la tasa de seroconversiones es similar entre todos los individuos de una determinada zona geográfica, la frecuencia de enfermedad grave se ve afectada de forma espectacular por el estado inmunitario de los sujetos. La infección diseminada y la afectación del sistema nervioso central son mucho más frecuentes en pacientes con defectos de la inmunidad celular, en especial en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los sometidos a trasplantes de órganos o a un tratamiento inmunosupresor. En estos casos se cree que la enfermedad se debe a la reactivación de una infección previa latente, y no a una nueva exposición al organismo.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *T. gondii* son benignas y asintomáticas, y los síntomas tan sólo aparecen cuando los parásitos pasan de la sangre a los tejidos, donde se convierten en formas intracelulares. En los casos con enfermedad sintomática, la infección se caracteriza por destrucción celular, multiplicación de los organismos y, en última instancia, la formación de quistes. Se pueden afectar muchos tejidos diferentes; sin embargo, el organismo exhibe un tropismo particular por las células del pulmón, el corazón, los órganos linfoides y el sistema nervioso central, incluyendo el ojo.

Entre los síntomas de la enfermedad aguda cabe citar los escalofríos, fiebre, cefalea, mialgias, linfadenitis y astenia; el cuadro recuerda, en ocasiones, al descrito para la mononucleosis infecciosa. Los signos y los síntomas de la enfermedad crónica corresponden a linfadenitis, a veces exantema, indicios de hepatitis, encefalomielitis y miocarditis. Algunos casos cursan con coriorretinitis, que puede conducir a ceguera.

La infección congénita por *T. gondü* también tiene lugar en hijos de madres infectadas durante el embarazo. La infección durante el primer trimestre provoca aborto espontáneo, parto de feto muerto o enfermedad grave. Las manifestaciones en el lactante que haya contraído la infección después del primer trimestre incluyen epilepsia, encefalitis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, retraso psicomotor o mental, coriorretinitis, ceguera, anemia, ictericia, exantema, neumonía, diarrea e hipotermia. Es posible que el lactante no presente síntomas al nacer y desarrolle la enfermedad meses o años más tarde. La mayoría de esos niños sufren coriorretinitis con o sin ceguera, o trastornos neurológicos como retraso mental, convulsiones, microcefalia o sordera.

En los individuos inmunodeprimidos de mayor edad se observa un espectro de enfermedad diferente. La reactivación de la toxoplasmosis latente representa un problema especial en estos sujetos. Los síntomas de la infección por *Toxoplasma* en anfitriones inmunodeprimidos suelen ser de índole neurológica, producidos sobre todo por encefalopatía difusa, meningoencefalitis o lesiones expansivas en el cerebro. La reactivación de la toxoplasmosis cerebral se ha convertido en una causa importante de encefalitis en los pacientes aquejados de SIDA. La enfermedad suele ser multifocal, con aparición de más de una lesión cerebral al mismo tiempo. Los síntomas

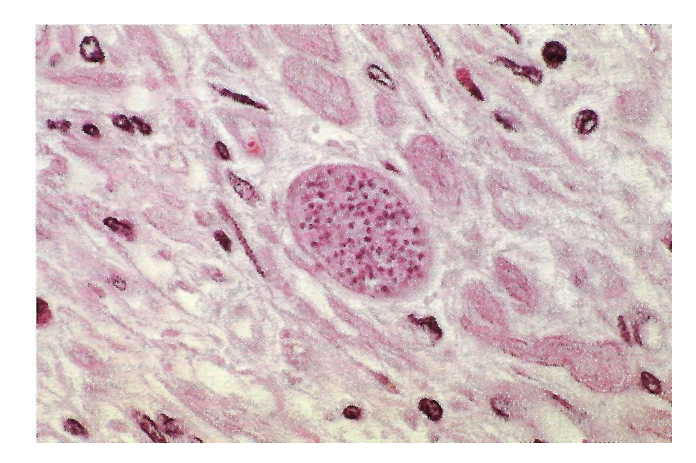


FIGURA83-8. Quiste de *T. gondüen* una muestra tisular. En el quiste pueden existir cientos de organismos, que pueden activarse e iniciar la enfermedad cuando disminuye la inmunidad del organismo anfitrión (p. ej., inmunodepresión en receptores de trasplantes y sujetos aquejados de enfermedades como SIDA).

guardan relación con la localización de las lesiones y pueden incluir hemiparesia, convulsiones, trastornos visuales, confusión y letargo. Entre las demás localizaciones de la infección descritas se incluyen los ojos, el pulmón y los testículos. Aunque la enfermedad aparece sobre todo en pacientes con SEDA, puede provocar manifestaciones similares en otros sujetos inmunodeprimidos, en particular los receptores de trasplantes de órganos sólidos.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Son necesarias las pruebas serológicas, y el diagnóstico de la infección activa aguda se establece por aumento de los títulos de anticuerpos en muestras seriadas de sangre. Puesto que la exposición al organismo es común, el aumento de los títulos resulta esencial para diferenciar entre infección activa aguda y la infección previa asintomática o crónica. En la actualidad, la prueba de inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas (ELISA) para detectar anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) M parece ser el procedimiento más fiable, a la vista de la sencillez y la rapidez con que documenta las infecciones agudas. En general, esta prueba no resulta satisfactoria en los pacientes con SIDA portadores de una infección latente o reactivada, puesto que no producen una respuesta de anticuerpos IgM y no exhiben ningún aumento de los títulos de IgG.

La demostración de la presencia de formas trofozoítos y quistes de *Toxoplasma* en los tejidos y líquidos corporales representa el método diagnóstico definitivo (figura 83-8). Es posible el examen directo de muestras de biopsias de ganglios linfáticos, cerebro, miocardio u otros tejidos sospechosos, y de líquidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, el líquido amniótico o el líquido procedente de lavado broncoalveolar. Las nuevas tinciones de fluorescencia basadas en anticuerpos monoclonales pueden facilitar la detección directa de *T. gondii* en los tejidos. Los métodos de cultivo para *T. gondü* son, en gran parte, experimentales y no suelen estar disponibles en los laboratorios clínicos. Se emplea el método de inoculación del material sospechoso en el peritoneo del ratón y el cultivo de tejidos. Los adelantos logrados en el desarrollo de métodos de diagnóstico basados en las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa son prometedores y pueden proporcionar un diagnóstico rápido y sensible al detectar la presencia del organismo en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico y otras muestras clínicas.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento de la toxoplasmosis depende de la naturaleza del proceso infeccioso y de la competencia inmunitaria del anfitrión. Las infecciones semejantes a mononucleosis en anfitriones sanos se resuelven espontáneamente y no requieren ningún tratamiento específico. Por el contrario, es necesario tratar la infección diseminada o del sistema nervioso central en individuos inmunodeprimidos. Con anterioridad a la epidemia de SIDA, los pacientes inmunodeprimidos aquejados de toxoplasmosis recibían tratamiento durante 4 a 6 semanas. En el contexto de la infección por VIH, la interrupción del tratamiento a las 4-6 semanas se asocia a una tasa de recidivas del 25%. Estos pacientes son tratados en la actualidad con un régimen inicial de pirimetamina y sulfadiacina a dosis altas, y posteriomente se continúa con dosis más bajas de ambos fármacos durante un período indefinido. Aunque la combinación de pirimetamina y sulfadiacina representa el régimen de elección, su toxicidad (exantemas y supresión medular) puede exigir el cambio a fármacos alternativos. La combinación de clindamicina y pirimetamina constituye la alternativa mejor estudiada. Los compuestos atovaquona y acitromicina (en monoterapia o en combinación con pirimetamina) han demostrado alguna actividad, aunque es necesario evaluar su eficacia y seguridad en comparación con la de clindamicina asociada a pirimetamina. La combinación trimetoprim-sulfametoxazol es otra alternativa aceptable para pirimetamita-sulfadiacina en el tratamiento de la toxoplasmosis diseminada o con afectación del sistema nervioso central. El uso de corticoides está indicado como parte del tratamiento del edema cerebral y en las infecciones oculares que afectan o amenazan la mácula.

Es difícil tratar las infecciones que ocurren durante el primer trimestre del embarazo, dada la teratogenicidad de pirimetamina en los animales de laboratorio. Se han empleado tanto clindamicina como espiramicina con resultados aparentemente satisfactorios. Al parecer, espiramicina no es eficaz frente al tratamiento de la toxoplasmosis en individuos inmunodeprimidos.

Al aumentar el número de pacientes inmunodeprimidos con riesgo de infección diseminada, se pone más énfasis en las medidas preventivas y en la profilaxis específica. Actualmente se llevan a cabo pruebas rutinarias de detección serológica en los pacientes que van a ser sometidos a trasplante de órganos, así como en las fases precoces de la infección por VIH. Los individuos con resultados positivos en las pruebas serológicas corren un riesgo mucho mayor de padecer una forma grave de la enfermedad y, en ellos, se está considerando la realización de profilaxis. El fármaco cotrimoxazol, que se utiliza también como profilaxis frente a las infecciones por *Pneumocystis carinü,* parece ser eficaz para prevenir la infección por *T. gondü.* Otras medidas preventivas en las mujeres embarazadas y en los anfitriones inmunodeprimidos deben incluir evitar el consumo y la manipulación de carnes crudas o poco hechas, y evitar el contacto con heces de gatos.

Sarcocystís Undemanni

S. Undemanni es un coccidio típico, íntimamente relacionado con las formas intestinales de *Sarcocystís suihominis, Sarcocystís bovihominis* e *Isospora belli* y con el parásito sanguíneo y tisular *Toxoplasma gondii. Sarcocystís Undemanni* se distribuye por

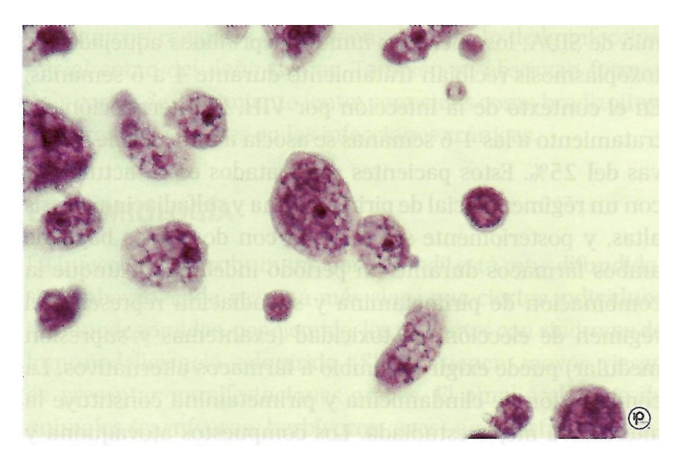


FIGURA 83-9. Numerosos trofozoítos de *Naeglería* en tejido encefálico de un paciente con meningoencefalitis por amebas. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

todo el mundo en varios animales, especialmente ovejas, vacas y cerdos. El hombre se infecta accidentalmente al consumir carne de esos animales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero es posible encontrar miositis, tumefacción de los músculos, disnea y eosinofllia. Se ha descrito infección del miocardio, aunque es extraordinariamente infrecuente. No existe ningún tratamiento específico para la infección muscular.

Amebas de *múm ñhm*

Las amebas pertenecientes a los géneros *Naegleria, Acanthamoeba* y *Balamuthia,* así como otras amebas de vida libre se encuentran en la tierra y en lagos contaminados, arroyos y otros entornos acuáticos. La mayoría de las infecciones del ser humano por amebas se adquieren durante los meses cálidos del verano y afectan a individuos que se exponen al parásito al nadar en aguas contaminadas. La inhalación de quistes presentes en el polvo puede ser responsable de algunas infecciones, mientras que las infecciones oculares por especies del género *Acanthamoeba* se asocian a la contaminación de las lentes de contacto con soluciones no estériles utilizadas para su limpieza.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Naegleria, Acanthamoeba y *Balamuthia* son patógenos oportunistas. Aunque la colonización de las fosas nasales es generalmente asintomática, estas amebas pueden invadir la mucosa nasal y el cerebro. La causa más frecuente de **meningoencefalitis** amebiana primaria aguda es *Naegleria fowleri.* La destrucción del tejido cerebral se caracteriza por una meningoencefalitis mortal fulminante. La sintomatología engloba cefalea frontal intensa, dolor de garganta, fiebre, taponamiento nasal con alteración en los sentidos del gusto y el olfato, rigidez de cuello y presencia de signo de Kernig. El líquido cefalorraquídeo es purulento y puede contener muchos hematíes y amebas móviles. Clínicamente, la evolución de la enfermedad es rápida, y el paciente suele fallecer en el plazo de 4 o 5 días. Los hallazgos de la autopsia revelan la presencia de trofozoítos de *Naegleria* en forma de quistes (figura 83-9). Aunque todos los casos de esta enfermedad eran mortales antes de 1970, desde ese año se ha descrito la supervivencia de algunos casos diagnosticados y tratados de forma precoz.

A diferencia de lo que ocurre en las amebas del género *Naegleria,* los organismos incluidos en *Acanthamoeba* y *Balamuthia* producen una encefalitis amebiana granulomatosa y abscesos cerebrales únicos o múltiples fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos. La evolución de la enfermedad es más lenta, y presenta un período de incubación de al menos 10 días. Producen una encefalitis granulomatosa crónica con edema del tejido cerebral.

Los organismos del género *Acanthamoeba* pueden ocasionar, igualmente, infecciones oculares y cutáneas. La queratitis se asocia con frecuencia a un traumatismo ocular que ocurre antes de que la superficie ocular se contamine con tierra, polvo o agua. La utilización de lentes de contacto limpiadas de forma inadecuada se asocia también a esta entidad. La invasión por amebas de *Acanthamoeba* produce úlceras corneales y dolor ocular importante. Recientemente se han descrito casos de infección cutánea y subcutánea diseminada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* en pacientes con SIDA. Estas infecciones comportan la formación de múltiples nodulos de tejido blando que contienen amebas según se comprueba en las biopsias. Puede existir también afectación del sistema nervioso central o de los tejidos profundos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Para el diagnóstico de infección por *Naegleria, Acanthamoe::.* y *Balamuthia* es necesario tomar muestras de secreciones nasales y líquido cefalorraquídeo y, en caso de infección ocular. raspado corneal. Hay que examinar las muestras en fresco y también preparar extensiones con tinción de yodo. La diferenciación de los géneros *Naegleria* y *Acanthamoeba* suele entrañar dificultades, excepto en manos de un microscopis:; experimentado. Sin embargo, la observación de una ameba en un tejido estéril en condiciones normales es diagnós:::. (véase figura 83-9). En la infección por *Naegleria,* tan sólo se encuentran **trofozoítos de ameba** en el interior de los tejidas mientras que en la infección por *Acanthamoeba* y *Bálamuth:.:* se pueden detectar tanto trofozoítos como quistes en los tejidos. Las muestras clínicas pueden cultivarse en placas ¿e agar sembradas con bacilos entéricos gramnegativos vive 5 Las amebas presentes en las muestras emplean a las bacterias como fuente de nutrientes y pueden detectarse en el plazo r; 1 o 2 días por la presencia de un rastro en la superficie de agar que representa el movimiento de la ameba por la misma. L: 5 miembros del género *Balamuthia* no crecen en las placas ce agar utilizadas para *Naegleria* y *Acanthamoeba,* si bien pueder. recuperarse a partir de cultivos celulares que utilizan celular de mamíferos.

TABLA83-2. Leishmaniasis en seres humanos

Parásito	**Enfermedad**
Leishmania donovani	Leishmaniasis visceral (kala-azar, fiebre dumdum)
Leishmania trópica	Leishmaniasis cutánea (úlcera oriental, grano de Delhi)
Leishmania brazitiensis	Leishmaniasis mucocutánea (leishmaniasis americana, espundia, úlcera del chiclero)

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento de las infecciones por amebas de vida libre es generalmente ineficaz. La meningoencefalitis amebiana debida a *Naegleria, Acanthamoeba* o *Balamuthia* no responde al tratamiento con la mayoría de los fármacos antimicrobianos. El tratamiento de elección para las infecciones por *Naegleria* es anfotericina B en combinación con miconazol y rifampicina. Las infecciones por parásitos del género *Acanthamoeba* pueden tratarse con pentamidina, ketoconazol y flucitosina, mientras que las infecciones por organismos de *Balamuthia* se han tratado con claritromicina, fluconazol, sulfadiacina y flucitosina. La queratitis amebiana y las infecciones cutáneas pueden responder al tratamiento tópico con miconazol, gluconato de clorhexidina o isetionato de propamidina. El tratamiento de la queratitis amebiana puede requerir trasplante corneal en varias ocasiones o, rara vez, enucleación del ojo. La amplia distribución de estos organismos en aguas libres y estancadas hace que la prevención y el control de la infección sea difícil. Se ha sugerido que las fuentes conocidas de infección sean declaradas como prohibidas para el baño, submarinismo y los deportes acuáticos, aunque esta regla es por lo general de difícil aplicación. Hay que reparar las piscinas con grietas en las paredes que permiten la filtración de tierra para evitar que aparezca una fuente de infección.

¡ÜliSfaSMOS)

Los hemoflagelados son protozoos flagelados transmitidos por insectos que infectan la sangre y los tejidos. Son tres las especies de *Leishmania*, un protozoo **hemoflagelado,** que producen enfermedad en el ser humano: L. *donovani, L, trópica* y *L. braziliensis* (tabla 83-2). Las enfermedades se distinguen por la capacidad del organismo para infectar tejidos profundos (leishmaniosis visceral) o de multiplicarse exclusivamente en los tejidos superficiales más fríos (leishmaniosis cutánea o mucocutánea). Los anfitriones que actúan como reservorio y la distribución geográfica difieren para las tres especies, pero la transmisión por flebótomos (pertenecientes a los géneros *Phlebotomus* o *Lutzomya)* constituye una característica compartida por todas las especies de este género.

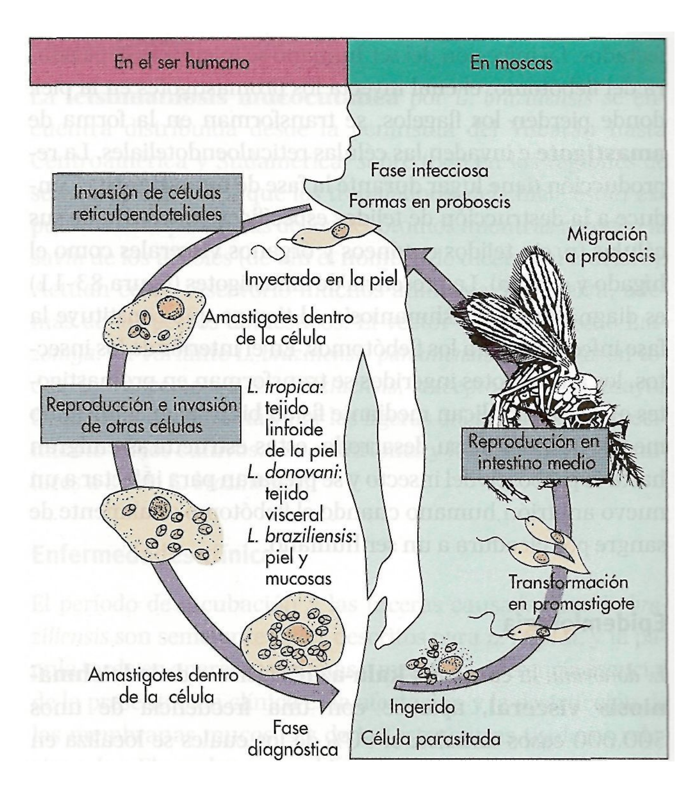


FIGURA 83-10. Ciclo vital del género *Leishmania.*

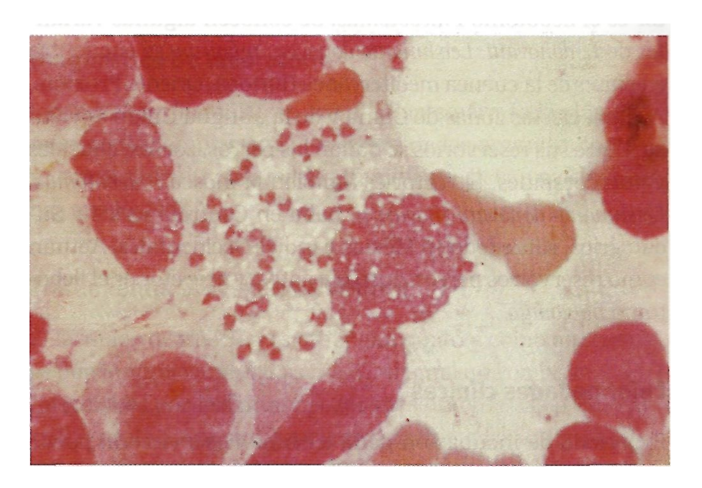


FIGURA 83-11. Amastigotes teñidos con Giemsa (cuerpos de Leishman-Donovan) de *L. donovani* presentes en una preparación de Impronta del bazo. Se puede observar un cinetoplasto pequeño y con tinción oscura, cerca del núcleo esférico de algunos parásitos. (Tomado de Connor DH et al, editors: *Pathology ofinfectious disease,* vol II, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.)

LíiSliúk

Fisiología y estructura

Los ciclos vitales de las leishmanias difieren en cuanto a epidemiología, tejidos afectados y manifestaciones clínicas (figura 83-10). La fase **promastigote** (forma larga y fina con un flagelo libre) se encuentra en la saliva de los flebótomos in-

fectados. La infección del ser humano se inicia tras la picadura del flebótomo, el cual inyecta los promastigotes en la piel, donde pierden los flagelos, se transforman en la forma de **amastigote** e invaden las células reticuloendoteliales. La reproducción tiene lugar durante la fase de **amastigote** y conduce a la destrucción de tejidos específicos por rotura de sus células (p. ej., tejidos cutáneos y órganos viscerales como el hígado y el bazo). La presencia de amastigotes (figura 83-11) es diagnóstica de leishmaniosis, al tiempo que constituye la fase infecciosa para los flebótomos. En el interior de los insectos, los amastigotes ingeridos se transforman en promastigotes que se multiplican mediante fisión binaria en el intestino medio. Después de su desarrollo, estas estructuras emigran hasta la proboscis del insecto y se preparan para infectar a un nuevo anfitrión humano cuando el flebótomo se alimente de sangre por picadura a un ser humano.

Epidemiología

L. donovani, la causa del **kala-azar** clásico o de la **leishmaniosis visceral,** aparece con una frecuencia de unos 500.000 casos anuales, el 90% de los cuales se localiza en Bangladesh, Brasil, India, Nepal y Sudán. Con la excepción de algunos roedores en África, existe un reducido número de organismos anfitriones que actúen como reservónos. El vector es el flebótomo *Phlebotomus.* Se conocen algunas variantes de *L. donovani. Leishmania donovani infantum* se encuentra en países de la cuenca mediterránea (Europa, Oriente Próximo, África), ciertas zonas de China y de la antigua Unión Soviética. Entre sus reservorios se hallan los perros, zorros, chacales y puercoespines. El vector es también la mosca *Phlebotomus. Leishmania donovani chagasi* se halla en Centroamérica y Sudamérica, sobre todo en México e Indias Occidentales. Actúan como reservorios perros, zorros y gatos, y el vector es el flebótomo *Lutzomya.*

Enfermedades clínicas

El período de incubación de la leishmaniosis visceral puede variar entre varias semanas y hasta un año, con aparición gradual de fiebre, diarrea y anemia. Los escalofríos y la sudoración, que recuerdan a los síntomas palúdicos, son frecuentes en las primeras fases de la infección. Cuando los organismos proliferan e invaden las células del hígado y el bazo, se producen un aumento marcado del tamaño de esos órganos, adelgazamiento y degeneración. También es posible que se ocasionen lesiones renales por invasión de las células glomerulares. En la fase crónica aparecen áreas granulomatosas de intensa pigmentación en la piel conocidas como leishmaniosis dérmica poskala-azar. En ausencia de tratamiento, la leishmaniosis visceral puede evolucionar hacia un cuadro fulminante que produce la muerte en pocas semanas, o bien hacia una enfermedad crónica con deterioro progresivo que conduce al fallecimiento del paciente al cabo de 1 o 2 años.

Diagnóstico de laboratorio

La fase amastigote se puede demostrar en la biopsia tisular, el mielograma, el aspirado de ganglios linfáticos y las extensiones teñidas en forma apropiada. El cultivo de muestras de sangre, médula ósea y otros tejidos revela, a menudo, la presencia de la fase promastigote. También se dispone de pruebas serológicas.

Tratamiento, prevención y control

Hasta hace poco tiempo, la leishmaniosis visceral se trataba con antimoniales pentavalentes, como estibogluconato, el cual se administraba por vía parenteral. Esta forma de tratamiento se asociaba a una cierta toxicidad y no obtenía resultados satisfactorios de manera uniforme, con unas tasas de recidiva comprendidas entre un 2% y un 8%. Un fármaco oral, miltefosina (hexadecilfosfocolina) se ha asociado a un notable éxito a lo largo de los últimos 3 a 5 años. Este fármaco constituye el tratamiento de elección en sujetos inmunocompetentes de todas las edades en India de acuerdo con su eficacia (tasa de curación >95%), tolerabilidad y la vía oral de administración. Otros regímenes alternativos engloban la adición de alopurinol o el tratamiento con pentamidina o anfotericina B. El tratamiento rápido de las infecciones del ser humano y el control del reservorio y de los insectos que funcionan como vectores ayudan a eliminar la transmisión de la enfermedad. También es esencial la protección frente a los flebótomos mediante mosquiteros y repelentes de insectos.

LEISHMANIA TRÓPICA

Fisiología y estructura

El ciclo vital de L. *trópica* se ilustra en la figura 83-10.

Epidemiología

La **leishmaniosis cutánea** por *L. trópica* se encuentra distribuida en muchas regiones de Asia, África, Europa Mediterránea y el sur de la antigua Unión Soviética. En esas zonas actúan como reservorios los perros, los zorros y los roedores, y el vector es *Phlebotomus.* También se conocen dos especies relacionadas. *Leishmania aethiopica* es endémica en Etiopía, Kenia y Yemen; el reservorio se encuentra en perros y roedores y actúa como vector el flebótomo *Phlebotomus. Leishmania mexicana* se halla en Sudamérica y Centroamérica, sobre todo en la cuenca del Amazonas, y actúan como anfitriones reservorios perezosos, roedores, monos y coatíes; el vector es el flebótomo *Lutzomya.*

Enfermedades clínicas

El período de incubación tras la picadura del flebótomo puede variar entre 2 semanas y 2 meses, hasta que aparece el primer signo, una pápula roja, en el lugar donde se alimentó el

insecto. La lesión produce prurito intenso, aumenta de tamaño y se úlcera. Poco a poco la úlcera se endurece, presenta costras y exuda un material seroso líquido. En esta fase, la enfermedad se puede complicar por una infección bacteriana secundaria. La lesión puede cicatrizar en ausencia de tratamiento en cuestión de meses, pero suele dejar una cicatriz desfigurante. Se ha descrito una forma nodular diseminada de leishmaniosis cutánea en Etiopía, probablemente causada por alergia a los antígenos de *L. aethiopica*. Recientemente se ha referido una forma viscerotrópica de *L. trópica* en individuos procedentes del Golfo Pérsico.

Diagnóstico de laboratorio

La demostración de amastigotes en extensiones teñidas adecuadamente de preparaciones obtenidas por contacto o por biopsia de la úlcera y el cultivo del tejido ulcerado son los métodos de laboratorio apropiados para establecer el diagnóstico. También se dispone de pruebas serológicas. Recientemente se han introducido sondas de ácido desoxirribonucleico para el examen directo de las lesiones cutáneas. No se han comercializado los reactivos para estas pruebas y todavía no se han realizado estudios detallados para determinar la Habilidad de las mismas.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es estibogluconato y como alternativa se ha empleado la aplicación directa de calor a la lesión. Recientemente se ha demostrado la eficacia de fluconazol y miltefosina. Resulta esencial la protección frente a las picaduras por flebótomos por medio de mosquiteros, prendas protectoras y repelentes de insectos. El tratamiento inmediato y la erradicación de las úlceras para prevenir la transmisión, junto con el control de los flebótomos y los anfitriones reservorios, comportan una disminución de la incidencia de infección en el ser humano.

LEISHMANIA BRAZILIENSIS

Fisiología y estructura

El ciclo vital de *L. braziliensis* se ilustra en la figura 83-10.

TABLA 83-3. *Trypanosoma* spp. que causa enfermedad en seres humanos

Parásito	Vector	Enfermedad
Trypanosoma brucei gambiense y *Trypanosoma brucei rhodesiense*	Mosca tsetse	Tripanosomiosis africana (enfermedad del sueño)
Trypanosoma cruzi	Redúvidos	Tripanosomiosis americana (enfermedad de Chagas)

Epidemiología

La **leishmaniosis mucocutánea** por *L. braziliensis* se encuentra distribuida desde la península del Yucatán hasta Centroamérica y Sudamérica, sobre todo en las regiones de selva tropical en las que los trabajadores del chicle están expuestos a las picaduras de los flebótomos mientras recogen la savia de los árboles (de ahí el nombre de úlcera del chiclero). Actúan como reservorio muchos animales de la selva, además de los perros domésticos. El vector es el flebótomo *Lutzomya*. La variante *L. braziliensis panamensis* es similar en todos los aspectos a L. *braziliensis*, excepto por su mayor frecuencia en Panamá y por las ligeras diferencias en el crecimiento en los cultivos. Los anfitriones y los vectores son similares a los de L. *braziliensis*.

Enfermedades clínicas

El período de incubación y las úlceras causadas por L. *braziliensis* son semejantes a los descritos para *L. trópica*, y la pápula tarda en aparecer semanas o meses. La diferencia esencial de la presentación clínica es la afectación y la destrucción de las membranas mucosas y de las estructuras tisulares relacionadas. El cuadro se combina en numerosas ocasiones con edema e infección bacteriana secundaria hasta originar una mutilación facial intensa y desfigurante.

Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas diagnósticas son similares para todas las leishmanias. Se comprueba la presencia de los organismos en las úlceras o en cultivo de tejidos. También se llevan a cabo pruebas serológicas.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es estibogluconato y como alternativa se puede emplear anfotericina B. Al igual que en las restantes infecciones por leishmanias, los mosquiteros, las prendas de vestir protectoras, los repelentes de los insectos y el tratamiento inmediato de los pacientes son esenciales para prevenir la transmisión y controlar la enfermedad. Resulta más difícil proteger a trabajadores de la selva y de los obreros de la construcción en áreas endémicas, y el control de la enfermedad en esas zonas sólo podrá conseguirse mediante la vacunación. Actualmente se están realizando estudios para obtener una vacuna.

Tripanosomas

Los tripanosomas, otros hemoflagelados, causan dos enfermedades distintas (tabla 83-3). La primera se conoce como **tripanosomiosis africana** o **enfermedad del sueño** y puede estar producida por *Trypanosoma brucei gambiense o*

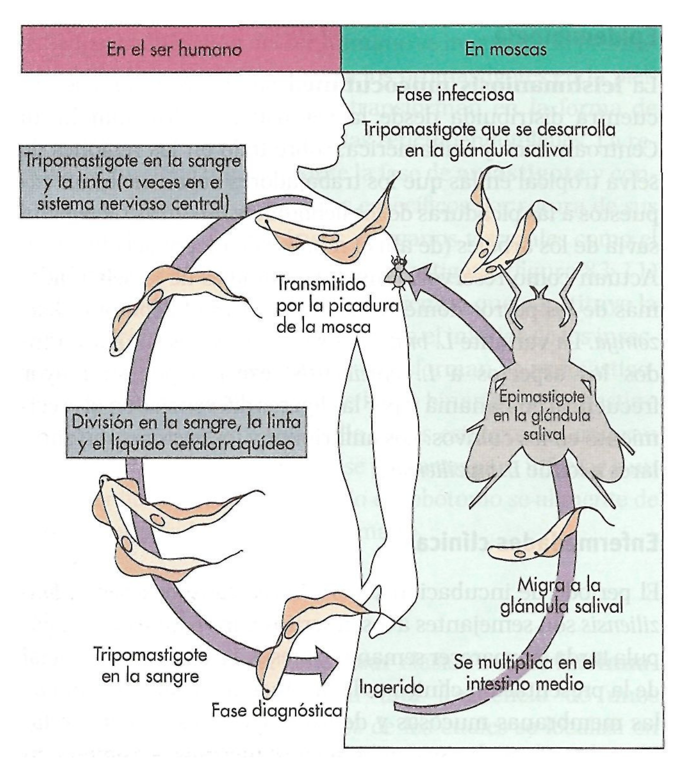


FIGURA 83-12. Ciclo vital de *Trypanosoma brucei.*

Trypanosoma brucei rhodesiense. Actúa como vector la mosca tsetse. La segunda se conoce como **tripanosomiosis americana** o **enfermedad de Chagas,** se debe a I. *cruzi* y es transmitida por chinches verdaderas (tríatómidas, redúvidas, también llamadas chinches besadoras).

TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE

Fisiología y estructura

El ciclo vital de los agentes implicados en la tripanosomiosis africana se ilustra en la figura 83-12. La fase infecciosa del organismo es el **tripomastigote,** que está presente en las glándulas salivales de las moscas tsetse. El organismo en este estadio posee un **flagelo** libre y una **membrana ondulante** a lo largo del cuerpo (figura 83-13). Los tripomastigotes entran en la herida creada por la picadura de la mosca, llegan a la sangre y la linfa y pueden acabar invadiendo el sistema nervioso central. Los tripomastigotes se reproducen en la sangre, la linfa y el líquido cefalorraquídeo mediante fisión binaria o longitudinal. Los presentes en la sangre infectan la mosca tsetse cuando pica a un individuo contagiado, y continúan reproduciéndose en el intestino medio del insecto. Los organismos emigran después a las glándulas salivales, donde la fase **epimastigote** (con un flagelo libre, pero una membrana ondulante sólo parcial) experimenta nueva reproducción y se convierte de nuevo en la fase tripomastigote infecciosa. Las moscas tsetse pueden transmitir la infección de 4 a 6 semanas después de alimentarse de un sujeto infectado.

Epidemiología

T. brucei gambiense se limita a África Occidental y Central, de acuerdo con la distribución de la mosca tsetse. Los insectos vectores prefieren para reproducirse las orillas sombreadas de los ríos y la proximidad de las viviendas humanas. Los individuos que trabajan en esas áreas presentan un mayor riesgo de infección. No se ha demostrado la existencia de reservónos animales, aunque experimentalmente se ha conseguido infectar a varias especies de animales.

Enfermedades clínicas

El período de incubación de la **enfermedad del sueño gambiense** varía entre pocos días y semanas. *Trypanosoma brucei gambiense* produce una enfermedad crónica, que suele conducir a la muerte, con afectación del sistema nervioso central tras varios años de evolución. A veces aparece una úlcera en el punto de picadura de la mosca, como uno de los primeros signos de la enfermedad. Conforme el organismo sigue reproduciéndose, invade los ganglios linfáticos y provoca fiebre, mialgias, artralgia y adenopatías. La tumefacción de los ganglios cervicales posteriores es característica de la enfermedad de Gambia y se conoce como **signo de Winterbottom.** Los pacientes suelen exhibir hiperactividad durante esa fase aguda.

La enfermedad crónica progresa hacía la afectación del sistema nervioso central, con letargo, temblor, meningoencefalitis, torpor mental y deterioro del estado general. En las fases finales aparecen convulsiones, hemiplejía e incontinencia, el paciente apenas despierta o responde a los estímulos y acaba por entrar en estado de coma. La muerte se debe a le-

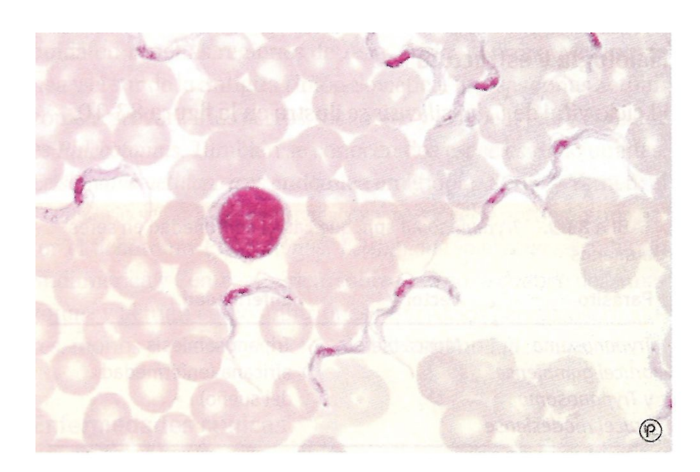


FIGURA 83-13. Tripomastigotes de *Trypanosoma brucei gambiense* en una extensión de sangre. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

sión del sistema nervioso central, combinada con otros procesos infecciosos, como paludismo o neumonía.

Diagnóstico de laboratorio

Los organismos se pueden demostrar en las extensiones sanguíneas finas y gruesas, en las preparaciones de sangre anticoagulada y concentrada, en los aspirados de ganglios linfáticos y en el líquido cefalorraquídeo concentrado (figura 83-13). Pueden ser útiles los métodos para concentrar los parásitos en la sangre, entre los que se incluyen la centrifugación de muestras heparinizadas y la cromatografía de intercambio iónico. Los valores de parasitemia son muy variables y la visualización de los parásitos puede exigir varios intentos a lo largo de algunos días. Las preparaciones se deben fijar y teñir de forma inmediata con el fin de evitar la desintegración de los tripomastigotes. Las pruebas serológicas también tienen utilidad para el diagnóstico. Se han utilizado técnicas de inmunofluorescencia, ELISA, precipitación y aglutinación. La mayoría de los reactivos necesarios para estas pruebas no se han comercializado.

Tratamiento, prevención y control

En las fases agudas de la enfermedad, el fármaco de elección es suramina, y como alternativa se puede emplear pentamidina. El agente de elección para la enfermedad crónica con afectación del sistema nervioso central es melarsoprol, y como alternativa se utiliza triparsamida combinada con suramina. Recientemente se ha introducido la DL-alfa-difluorometilornitina, que parece prometedora para tratar todas las formas de la enfermedad.

Los elementos más importantes son el control de los lugares de cría de las moscas tsetse mediante la eliminación de los arbustos, el uso de insecticidas y el tratamiento de los casos humanos para reducir la transmisión a las moscas. Los individuos que visitan áreas endémicas conocidas deben usar prendas protectoras, mosquiteros y repelentes de insectos.

TRYPANOSOMA BRUCEI RHODESIENSE

Fisiología y estructura

El ciclo vital es similar al de *T. brucei gambiense* (figura 83-12), con fases de tripomastigote y epimastigote y transmisión mediante moscas tsetse.

Epidemiología

El organismo se encuentra sobre todo en África Oriental, especialmente en los países ganaderos, donde las moscas tsetse crían en los arbustos en lugar de en las orillas de los ríos. T. *brucei rhodesiense* se diferencia también de T. *brucei gambiense* por usar como reservorios a animales domésticos (vacas y ovejas) y salvajes. En consecuencia, el control del organismo es mucho más difícil que el de *T. brucei gambiense.*

Enfermedades clínicas

El período de incubación de *T. brucei rhodesiense* es más corto que el de *T. brucei gambiense*. La enfermedad aguda (fiebre, escalofríos y mialgias) aparece en un plazo inferior y progresa hacia un cuadro fulminante que conduce con rapidez a la muerte. En ausencia de tratamiento, los individuos infectados suelen morir antes de 9 a 12 meses.

Este organismo es más virulento y alcanza también una concentración mayor en la sangre, sin producir adenopatías, y la invasión del sistema nervioso central tiene lugar en fases precoces de la infección para provocar letargo, anorexia y alteraciones mentales. No son frecuentes las fases crónicas descritas para *T. brucei gambiense*, ya que además de la afectación rápida del sistema nervioso central, el organismo causa lesiones renales y miocarditis que contribuyen a la muerte.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de la sangre y el líquido cefalorraquídeo es similar al descrito para *T. brucei gambiense*. Se dispone de pruebas serológicas, aunque la notable variabilidad de los antígenos superficiales de los tripanosomas limita su utilidad diagnóstica.

Tratamiento, prevención y control

Se aplica el mismo protocolo terapéutico que en el caso de T. *brucei gambiense,* con tratamiento precoz de las manifestaciones neurológicas más rápidas. Son necesarias medidas de prevención y control similares: control de las moscas tsetse y uso de prendas protectoras, mosquiteros y repelentes de los insectos. Además, para controlar la transmisión resulta esencial detectar y tratar la infección en los animales domésticos. Es difícil controlar la infección en los animales de caza, pero se puede reducir mediante el control de las moscas tsetse, en especial la erradicación de las zonas de cría en arbustos y pastizales.

TRYPANOSOMA CRUZI

Fisiología y estructura

El ciclo vital de *T. cruzi* (figura 83-14) difiere del de *T. brucei*, con participación de una forma adicional llamada amastigote (figura 83-15). El amastigote es un organismo intracelular carente de flagelo y de membrana ondulante. Es menor que el tripomastigote, tiene forma ovalada y se encuentra en los tejidos. El tripomastigote infeccioso, presente en las heces de la chinche **redúvida *(«chinche besadora»),*** entra en la herida creada por la picadura. El término «chinche besadora» se debe a que las picaduras suelen localizarse alrededor de la

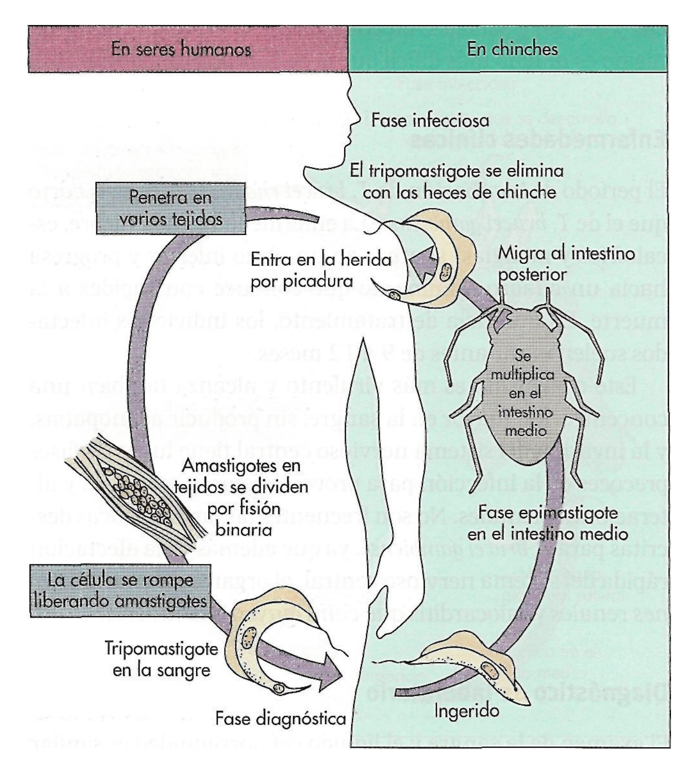


FIGURA 83-14. Ciclo vital de *Trypanosoma cruzi.*

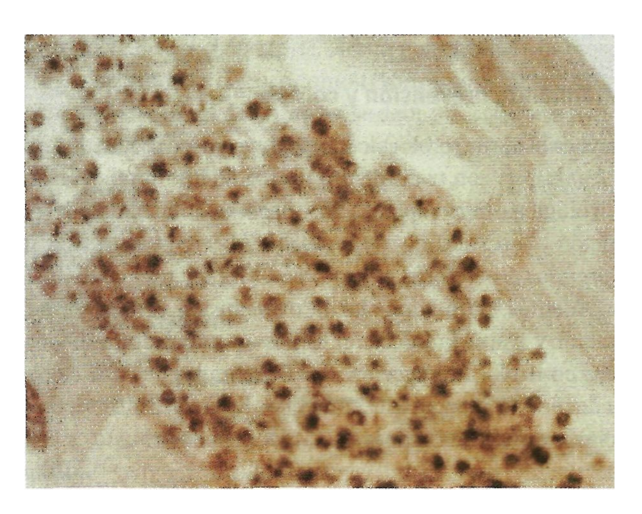


FIGURA 83-15. Amastigotes de *T. cruzi en* músculo estriado. (Tomado de Ash tR, Orihel TC: *Atlas of human parasitology,* ed 2, Chicago, 1984, American Society of Clinical Pathologists.)

boca o en otras zonas de la cara. Estos artrópodos se caracterizan por picar, alimentarse de sangre y líquidos tisulares y después defecar en la herida. Los organismos presentes en las heces de la chinche penetran en el anfitrión humano a través de la herida, proceso que resulta facilitado en numerosas ocasiones por el rascado por parte del sujeto.

Los tripomastigotes emigran después a otros tejidos (p. ej., músculo cardíaco, hígado, cerebro), pierden el flagelo y la membrana ondulante y se convierten en amastigotes, más pequeños, ovalados e intracelulares. Los amastigotes se multiplican mediante fisión binaria y acaban por destruir las células anfitrionas. Tras la liberación al medio extracelular, pueden pasar a un nuevo tejido como amastigotes intracelulares, o bien convertirse en tripomastigotes infecciosos para los redúvidos. Los tripomastigotes ingeridos por el insecto al alimentarse en el anfitrión humano se convierten en epimastigotes en el intestino medio por fisión binaria longitudinal. Los organismos emigran hacia el intestino posterior, se transforman en tripomastigotes metacíclicos y después salen del redúvido con las heces para iniciar una nueva infección en otra persona.

Epidemiología

T. cruzi está ampliamente distribuido tanto en los redúvidos como en una amplia gama de reservorios animales, en todo el continente americano. La enfermedad del ser humano es más frecuente en los niños del continente americano, donde existen unos 12 millones de personas afectadas por esta entidad. Existe correlación directa entre animales salvajes que funcionan como reservorio y la presencia de chinches infectadas que subsisten en las viviendas del ser humano. Los casos son infrecuentes en EE.UU., puesto que las chinches prefieren anidar en madrigueras de animales y las casas están mejor protegidas frente a parásitos que en Sudamérica o Centroamérica,

Enfermedades clínicas

La enfermedad de Chagas puede cursar sin síntomas o bien producir un cuadro agudo o crónico. Uno de los primeros síntomas es el desarrollo de un área eritematosa e indurada en el sitio de la picadura por la chinche, llamada **chagoma.** Muchas veces aparecen después edema y exantema alrededor de los ojos y en el resto de la cara. La enfermedad es más grave en los niños menores de 5 años, en los que se presenta con frecuencia como un proceso agudo que afecta al sistema nervioso central. La infección aguda se caracteriza también por ñebre, escalofríos, malestar general, mialgias y astenia. Pueden existir parásitos en la sangre durante la fase aguda; sin embargo, son escasos en los pacientes mayores de un año de edad. Es posible la muerte pocas semanas después de la aparición de la sintomatología aguda, aunque el paciente también se puede recuperar o pasar la fase crónica si los organismos proliferan e invaden el corazón, el hígado, el bazo, el cerebro y los ganglios linfáticos.

La enfermedad de Chagas crónica se caracteriza por hepatosplenomegalia, miocarditis e hipertrofia del esófago y el colon, como consecuencia de la destrucción de las células nerviosas (plexo de Auerbach) y otros tejidos encargados de controlar el tamaño de estos órganos.

La cardiomegalia y las alteraciones electrocardiográficas son comunes en los pacientes aquejados de enfermedad cró-

nica. La afectación del sistema nervioso central puede producir granulomas en el cerebro con formación de quistes y meningoencefalitis. En la enfermedad de Chagas crónica la muerte se debe a destrucción tisular de las muchas áreas invadidas por los organismos, y se producen casos de muerte súbita por bloqueo cardíaco completo y lesión cerebral.

Diagnóstico de laboratorio

T. *cruzi* puede ser demostrado en las extensiones sanguíneas finas y gruesas, o en la sangre anticoagulada y concentrada a comienzos de la fase aguda. Conforme progresa la infección, los organismos dejan el torrente sanguíneo y es más difícil hallarlos. Las biopsias de ganglios linfáticos, hígado, bazo o médula ósea pueden mostrar la fase amastigote. Quizá resulten útiles el hemocultivo o la inoculación en animales de laboratorio cuando la parasitemia es baja. Se dispone de pruebas serológicas. El xenodiagnóstico se emplea mucho en las áreas endémicas. Las técnicas de ampliación genética, como la reacción en cadena de la polimerasa, se han empleado para detectar el organismo en la sangre. No se dispone ampliamente de estas técnicas y no se han adaptado para su uso en zonas endémicas.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la enfermedad de Chagas está limitado por la falta de fármacos seguros. El fármaco de elección es nifurtimox. Aunque tiene cierta actividad en la fase aguda de la enfermedad, resulta poco efectivo contra los amastigotes tisulares y provoca varios efectos secundarios. Entre los fármacos alternativos se incluyen alopurinol y bencimidazol, un derivado de imidazol. Tiene importancia crítica la formación de la población sobre la enfermedad, su transmisión a través de insectos y la función de reservorio de los animales salvajes. También son esenciales el control de las chinches, la erradicación de sus nidos y la construcción de viviendas que impidan la entrada de chinches. La aplicación de DDT en los hogares infectados ha disminuido la transmisión tanto de la enfermedad de Chagas como del paludismo. Las pruebas serológicas en la sangre usada para transfusiones o prescindir de los donantes procedentes de áreas endémicas evita los casos de infección debidos a transfusiones.

Es posible el desarrollo de una vacuna, puesto que *T. cruzi* no exhibe la amplia variación antigénica característica de los tripanosomas africanos.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Se trata de una mujer de 44 años sometida a trasplante de corazón que 1 año antes había acudido a su médico de cabecera por cefalea, náuseas y vómitos. No presentaba lesiones cutáneas. La tomografía computerizada (TC) craneal mostró lesiones con captación en anillo. Se realizó biopsia de una de las lesiones. Todos los cultivos para bacterias, hongos y virus fueron negativos. Las tinciones especiales del tejido revelaron la presencia de numerosas estructuras quísticas de tamaño variable.

1. ¿Qué diagnóstico diferencial se planteó en esta paciente? ¿Cuál era el agente etiotógico más probable?
2. ¿Qué otras pruebas habría solicitado para confirmar el diagnóstico?
3. ¿Qué aspectos de los antecedentes médicos son indicativos de un riesgo de infección por ese agente?
4. ¿Cuáles fueron las opciones terapéuticas y qué probabilidad de éxito tiene el tratamiento?

Bibliografía

Connor DH et al, editors: *Pathology of infectious disease,* vol II, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.

García LS, editors: *Diagnostic medical parasitology,* ed 4, Washington, 2001, American Society for Microbiology.

Handman E: Leishmaniasis: Current status of vaccine development. *Clin Microbiol Rev* 14:229-244, 2001.

Homer MJ et al: Babesiosis, *Clin Microbiol Rev* 13:451-469. 2000.

Marciano-Cabral F, Cabral G: *Acanthamoeba* spp. as agents of disease in humans. Clin *Microbiol Rev* 16:273-307, 2003.

Phillips RS: Current status of malaria and potential for control. *Clin Microbiol Rev* 14:208-226, 2001.

Shiff C: Integrated approach to malaria control, *Clin Microbiol* Rev 15:278-293, 2002.

Strickland GT, editor: *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases,* ed 8, Philadelphia, 2000, WB Saunders.

Talisuna AO, Bloland P, D'Alessandro U: History, dynamics, and publie health importance of malaria parasite resistance, *Clin Microbiol Rev* 17:235-254, 2004.

Visvesvara GS: Pathogenic and opportunistic free-living amebae. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, American Society for Microbiology.

Zintl A et al: *Babesia divergens,* a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance, Clin *Microbiol Rev* 16:622-636,2003.



Nematodos

Los helmintos más comunes en EE.UU. son los nematodos intestinales, aunque en otros países las infecciones de la sangre y de los tejidos por nematodos pueden causar enfermedades devastadoras. Los nematodos son los parásitos intestinales más fáciles de reconocer, debido a su gran tamaño y a su cuerpo cilindrico no segmentado. Estos parásitos viven sobre todo como adultos en el tubo digestivo y las infecciones se suelen confirmar mediante detección de los huevos característicos en las heces. Para la identificación de los huevos se debe emplear una metodología sistemática, teniendo en cuenta el tamaño y la forma, el grosor de la cascara y la presencia o ausencia de estructuras especializadas, como tapones polares, protuberancias, espinas y opérculos. También son datos útiles la presencia de larvas en el interior de los huevos y sus características. La tabla 84-1 enumera los nematodos más comunes con importancia médica.

Las filarías son nematodos finos y largos, parásitos de la sangre, la linfa y los tejidos subcutáneos y conectivos. Todos esos helmintos son transmitidos a través de mosquitos o moscas picadoras. La mayoría dan lugar a larvas llamadas microfilarias, que se demuestran en la sangre, el tejido subcutáneo o las biopsias cutáneas.

Enterobius vermicularis

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Enterobius vermicularis, conocido también como **oxiuro,** es un gusano pequeño blanco, con el que están familiarizados los padres que lo encuentran en los pliegues perianales o la vagina de sus hijos infectados. La infección se inicia con la ingestión de los huevos embrionados (figura 84-1). Las larvas salen de ellos en el intestino delgado, donde maduran hasta transformarse en adultos al cabo de 2 a 6 semanas. Después de la fecundación por el macho, el gusano hembra produce los característicos huevos asimétricos. Los huevos son depositados en los pliegues perianales por las hembras migratorias. Se pueden depositar en la piel perianal hasta 20.000 huevos, los cuales maduran rápidamente y adquieren la capacidad infecciosa en cuestión de horas.

EPIDEMIOLOGÍA

Enterobius vermicularis se distribuye en todo el mundo, aunque es más común en las regiones templadas; la diseminación de una persona a otra se facilita en condiciones de hacinamiento, por ejemplo, en las guarderías, los colegios y las instituciones para enfermos mentales. En todo el mundo se declaran alrededor de 500 millones de casos de infección por oxiuros, y es la infección por helmintos más frecuente en Norteamérica.

La infección se contrae como consecuencia de la ingestión de huevos y las larvas se desarrollan en la mucosa intestinal. Los huevos pueden transmitirse por vía mano-boca, cuando el niño se rasca los pliegues perianales como respuesta a la irritación causada por las hembras migratorias, o a través de prendas de vestir y juguetes en las guarderías. También pueden sobrevivir a lo largo de períodos prolongados en el polvo acumulado sobre las puertas, las cortinas y bajo las camas de las habitaciones de personas infectadas. El polvo con huevos puede ser inhalado o deglutido y producir la infección. También es posible la **autoinfección *(«retroInfección»):*** los huevos hacen eclosión en los pliegues perianales y las larvas emigran hacia el recto y el intestino grueso. Los individuos infectados que manipulan alimentos pueden actuar como fuentes de infección. No se conocen reservorios animales de E. *vermicularis.* El médico debe saber que la epidemiología de la infección por *Dientamoeba fragílis* guarda relación con la producida por E. *vermicularis,* puesto que *D. fragílis* es transportado en la cascara de los huevos de oxiuros.

TABLA 84-1. Nematodos con importancia médica

Parásito	Nombre común	Enfermedad
Enterobius vermicularís	Oxiuro	Enterobiosis
Ascarís lumbricoides	Áscari	Ascariosis
Toxocara canis	Áscari del perro	Larva migratoria visceral
Toxocara cati	Áscari del gato	Larva migratoria visceral
Tñchuris trichiura	Tricocéfalo	Trichuriosis
Ancylostoma duodenale	Ancilostoma del Viejo Mundo	Infección porancilostoma
Necator americanus	Ancilostoma del Nuevo Mundo	Infección por ancilostoma
Ancylostoma braziliense	Ancilostoma del perro o del gato	Larva migratoria cutánea
Strongyloides stercoralis	Triquina	Estrongiloidiosis
Trichinella spiralis	—	Triquinosis
Wuchereria bancrofti	Filaría de Bancroft	Filariosis
Brugia malayi	Filaría malaya	Filariosis
Loa loa	Gusano africano del ojo	Loiosis
Mansonetla spp.	Mansoneliosis	Filariosis
Onchocerca voívutus	Ceguera del río	Oncocercosis
Dirofilaría immitis	Gusano del corazón del perro	Filariosis
Dracunculus medinensis	Gusano de Guinea	Dracunculosis

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Muchos niños y adultos infectados no presentan síntomas, y actúan como portadores. Los pacientes alérgicos a las secreciones de los gusanos migratorios experimentan prurito intenso, insomnio y cansancio. El prurito puede provocar un rascado repetido de la zona irritada con riesgo de infección bacteriana secundaria. Los gusanos que migran hacia la vagina pueden provocar trastornos genitourinarios y conducir a la formación de granulomas.

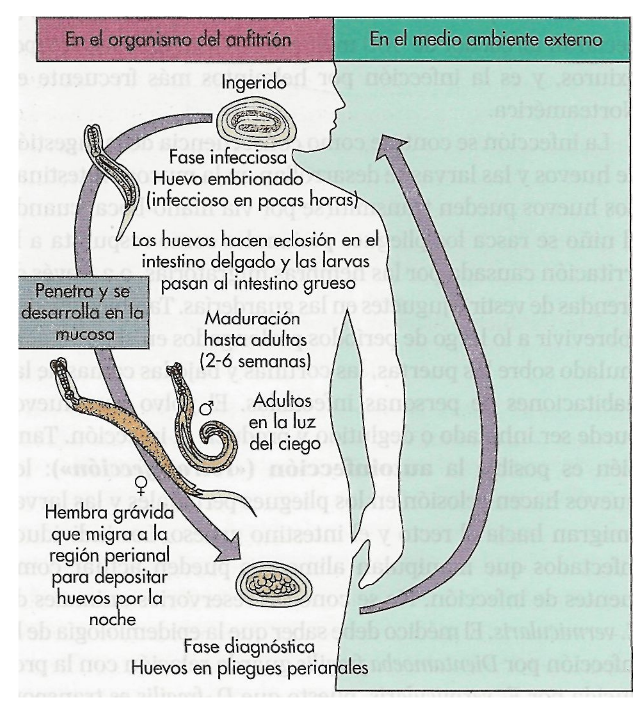


FIGURA 84-1. Ciclo vital de *Enterobius vermicularis.*

Los gusanos adheridos a la pared intestinal pueden causar inflamación y granulomas alrededor de los huevos. Aunque los parásitos adultos a veces invaden el apéndice, no se ha demostrado la existencia de ninguna relación entre la enterobiosis y la apenaicitis. Rara vez se ha descrito la penetración a través de la pared intestinal hacía la cavidad peritoneal, el hígado y los pulmones.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de sospecha de **enterobiosis** está determinado por las manifestaciones clínicas y se confirma al detectar los huevos característicos en la mucosa anal. A veces, el personal de laboratorio observa los gusanos adultos en las muestras de heces, pero el método de elección para el diagnóstico exige el uso de una torunda anal con superficie adhesiva a la que se peguen los huevos (figura 84-2) para así examinarlos al microscopio. Las muestras se pueden obtener con una cinta adhesiva transparente o con las torundas comercializadas. Se deben recoger al despertarse el niño, antes del baño o de la defecación, con el propósito de recuperar los huevos deposita-

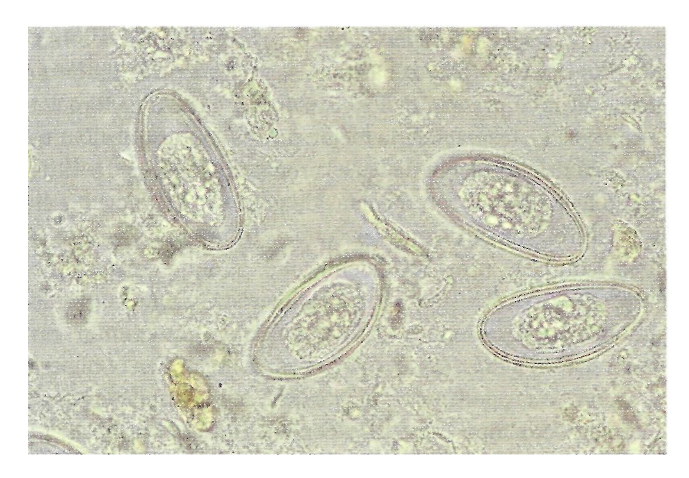


FIGURA 84-2. Huevo de *E. vermicularís.* Los huevos de paredes finas miden de 50 a 60 um x 20 a 30 um, con forma oval y aplanados en un lado (no debido a que el niño se siente sobre ellos, aunque eso representa una forma fácil de correlacionar la morfología del huevo con la epidemiología de la enfermedad).

dos por las hembras migratorias durante la noche. Los padres pueden recoger la muestra y entregarla al médico para su examen microscópico inmediato. Quizá sea necesario tomar muestras durante 3 días consecutivos para encontrar huevos y establecer el diagnóstico. Es raro encontrar huevos en las heces. Los signos sistémicos de infección, como por ejemplo eosinofilia, son poco frecuentes.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es pamoato de pirantel; como alternativa se usa mebendazol. Para evitar la reintroducción del microorganismo y la reinfección del entorno familiar, se suele tratar simultáneamente a todos los miembros de la familia. Aunque las tasas de curación son altas, resulta frecuente la reinfección. La repetición del tratamiento a las 2 semanas puede tener utilidad para prevenir la reinfección.

La higiene personal adecuada, el cuidado de las uñas, el lavado cuidadoso de la ropa de cama y el tratamiento inmediato de los individuos infectados son medidas que contribuyen al control. Al limpiar el hogar de una familia infectada, se debe eliminar el polvo de debajo de las camas, de las cortinas y de la parte superior de las puertas con un paño húmedo, a fin de evitar la inhalación de los huevos infecciosos.

Asearte lumbricoides

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Estos gusanos largos (20 a 3 5 cm) y de color rosa tienen un ciclo vital más complejo que el de E. *vermicularís* (figura 84-3), pero por lo demás son típicos de los nematodos intestinales.

El huevo infeccioso ingerido libera una larva que atraviesa la pared duodenal, entra en el torrente sanguíneo, es transportada hasta el hígado y el corazón y después pasa a la circulación pulmonar. Las larvas quedan libres en los alvéolos pulmonares, donde crecen y experimentan mudas. Al cabo de unas 3 semanas son expulsadas del sistema respiratorio con la tos y deglutidas para regresar de nuevo al intestino delgado.

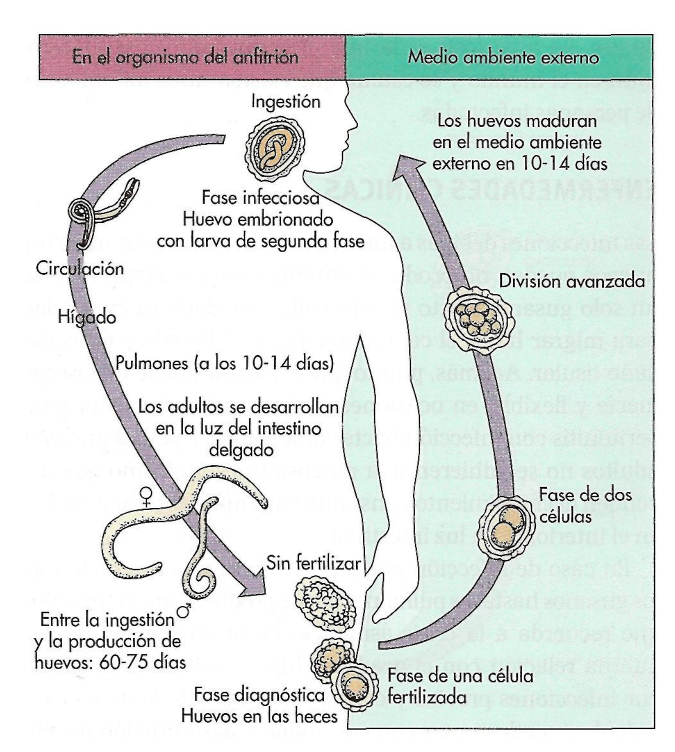


FIGURA 84-3. Ciclo vital de *Ascaris lumbricoides.*

Cuando los gusanos machos y hembras maduran en el intestino delgado (sobre todo en el yeyuno), la fecundación de las hembras por los machos llega a producir hasta 200.000 huevos diarios durante 1 año. En ausencia de machos, las hembras pueden producir también huevos no fecundados. Los huevos empiezan a encontrarse en las heces 60 a 75 días después de la infección inicial. Los huevos fecundados adquieren capacidad infecciosa tras permanecer aproximadamente 2 semanas en el suelo.

EPIDEMIOLOGÍA

A, lumbricoides es prevalente en áreas con condiciones sanitarias deficientes y cuando se emplean las heces humanas como fecundantes. Puesto que tanto los alimentos como el agua se contaminan con los huevos, este parásito afecta más que cualquier otro a la población mundial. No se conocen reservorios animales de *A. lumbricoides,* pero una especie casi idéntica de los cerdos, *Ascaris suum,* puede infectar al ser humano. Esta especie se encuentra en individuos que trabajan con cerdos, y la infección puede deberse al uso de excrementos de cerdo como abono de jardinería. Los huevos de *Ascaris* son muy resistentes y pueden soportar temperaturas extremas y sobrevivir durante meses en las heces y las aguas resi-

duales. La ascariosis es la infección por helmintos más común en el mundo y se estima que existen unos mil millones de personas infectadas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las infecciones debidas a ingestión de un pequeño número de huevos pueden no producir síntomas; sin embargo, incluso un solo gusano adulto resulta peligroso, dada su capacidad para migrar hasta el conducto biliar y al hígado y provocar daño tisular. Además, puesto que el parásito tiene un cuerpo fuerte y flexible, en ocasiones perfora el intestino y origina peritonitis con infección bacteriana secundaria. Los gusanos adultos no se adhieren a la mucosa intestinal, sino que dependen del movimiento constante para mantener su posición en el interior de la luz intestinal.

En caso de infección por muchas larvas, la migración de los gusanos hasta los pulmones puede producir una neumonitis que recuerda a la crisis asmática. La afectación pulmonar guarda relación con el grado de hipersensibilidad inducida por infecciones previas y con la intensidad de la exposición actual, y puede cursar con eosinofilia y desaturación de oxígeno. Además, una maraña de gusanos adultos en el intestino puede provocar obstrucción, perforación y oclusión del apéndice. Como se ha indicado anteriormente, la migración hacia el conducto biliar, la vesícula y el hígado puede inducir lesión tisular importante. A veces, esa migración se produce en respuesta a la fiebre, al empleo de fármacos distintos de los que se emplean en el tratamiento de la ascariosis o de anestésicos. Los pacientes que portan un elevado número de larvas pueden experimentar también dolor abdominal, fiebre, distensión del abdomen y vómitos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen del sedimento de heces concentradas revela la presencia de huevos fecundados y no fecundados con protuberancias y teñidos por la bilis. Los huevos son ovalados con una longitud de 55 a 75 mm y una anchura de 50 mm. La cubierta externa de pared gruesa puede perderse de manera parcial (huevo **decorticado).** En ocasiones, se eliminan gusanos adultos con las heces, lo que suele constituir un episodio bastante espectacular dado su gran tamaño (2 5 a 3 0 cm de longitud). El radiólogo puede visualizar también los gusanos en el intestino y la colangiografía descubre con frecuencia su presencia en las vías biliares. La fase pulmonar de la enfermedad se puede diagnosticar por el hallazgo de larvas y eosinófilos en el esputo.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento de la infección sintomática es muy eficaz. El fármaco de elección es mebendazol y como alternativas se emplean pamoato de pirantel y piperacina. Los pacientes con diversos parásitos en las heces *{Ascaris lumbrkoides* y otros helmintos, *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica)* deben recibir primero tratamiento para la ascariosis, con el fin de no provocar la migración de los *Ascaris* con posible perforación intestinal. La formación, la mejora de las condiciones sanitarias y la no utilización de heces procedentes del ser humano como fecundantes son medidas de gran importancia. Se ha sugerido el empleo de un programa de tratamiento masivo en áreas con altas tasas de endemicidad, aunque quizá resulte imposible aplicarlo desde el punto de vista económico. Además, los huevos pueden persistir en el suelo contaminado durante 3 años o más. Con toda certeza, la mejora en la higiene personal en las personas que manipulan alimentos representa un aspecto importante en el control de esta parasitosis.

Toxocara canis y Toxocara cati

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

T. canis y *T. cati* son gusanos ascáridos, parásitos naturales del intestino de los perros y los gatos que pueden infectar al ser humano de manera accidental, produciendo una parasitosis denominada **larva migratoria visceral** o **toxocariosis.** Al ser ingeridos por el ser humano, los huevos de estos gusanos eclosionan desarrollando formas larvarias que no pueden seguir el ciclo evolutivo normal que desarrollan en perros o gatos. Estas larvas pueden penetrar a través del intestino humano hacia el torrente sanguíneo y alcanzar diversos tejidos. La forma larvaria no experimenta desarrollo ulterior.

EPIDEMIOLOGÍA

Los perros y los gatos infectados representan una amenaza para el ser humano, especialmente para los niños, que pueden ingerir los huevos como consecuencia de su tendencia a llevarse los objetos y la tierra a la boca.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la **toxocariosis** en el ser humano se deben a la migración de las larvas a través de los tejidos. Cualquier tejido puede resultar afectado, con el consiguiente sangrado, formación de granulomas eosinófilos y necrosis. Aunque los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar únicamente eosinofilia, también pueden presentar una entidad grave dependiendo de la cantidad y la localización de las lesiones producidas por las larvas y del grado de sensibilización del anfitrión frente a los antígenos larvarios. Los órganos más frecuentemente afectados son los pulmones, el corazón, el riñon, el hígado, el músculo esquelético, los ojos y el sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas comprenden tos, sibilancias, fiebre, exantema, anorexia, convulsiones, fatiga y dolor abdominal. La exploración física puede evidenciar hepato y esplenomegalia y lesiones cutáneas

nodulares pruriginosas. Puede sobrevenir la muerte como consecuencia de insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas o lesión cerebral. La afectación ocular puede confundirse con un retinoblastoma maligno; se requiere el diagnóstico preciso para evitar una enucleación innecesaria del ojo.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la **larva migratoria visceral** se basa en la clínica, la presencia de eosinofilia, la exposición previa a gatos y perros y la confirmación serológica. Las pruebas de inmunoanálisis de absorción ligada a enzimas constituyen el mejor marcador serológico disponible. El examen de las heces de los pacientes infectados no resulta útil ya que las formas adultas productoras de huevos no están presentes. Sin embargo, el examen de las heces de los animales infectados confirma a menudo el diagnóstico. El examen histológico para detectar larvas puede proporcionar el diagnóstico definitivo, aunque podría resultar negativa a causa de un error en la toma de la muestra.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento es sobre todo sintomático ya que los agentes antiparasitarios no ofrecen ningún efecto beneficioso claro. El fármaco de elección es dietilcarbamacina o tiobendazol. Mebendazol es una alternativa aceptable. La corticoterapia puede resultar imprescindible en el paciente con afectación pulmonar, miocárdica o neurológica grave, ya que un componente importante de la infección es la respuesta inflamatoria al microorganismo. Esta zoonosis puede reducirse de forma espectacular si los dueños de los animales erradican de manera consciente los gusanos de dichos animales y limpian los jardines y los patios de juego de restos fecales de sus animales. Las áreas de juego y los campos de arena donde juegan los niños deben ser cuidadosamente vigilados.

Tríchurís tríchiura

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Conocido en lengua inglesa como **«gusano látigo»** *(whipworm)* debido a que remeda el asidero y el látigo de una fusta, *T. trichiura* tiene un ciclo vital sencillo (figura 84-4). Las larvas procedentes de los huevos ingeridos nacen en el intestino delgado y emigran hacia el ciego, donde penetran en la mucosa y maduran hasta convertirse en gusanos adultos. Tres meses después de la exposición, las hembras fecundadas comienzan a poner huevos en cantidades de hasta 3.000 a 10.000 al día. La vida de las hembras se puede prolongar hasta 8 años. Los huevos se eliminan con las heces, maduran en el suelo y adquieren capacidad infecciosa a las 3 semanas. Los huevos son característicos del parásito, y presentan una

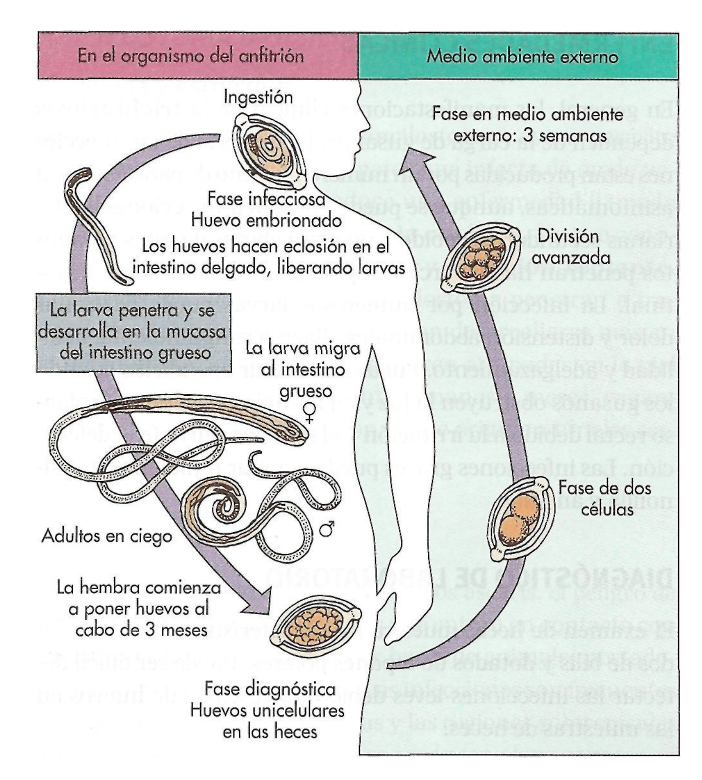


FIGURA **84-4.** Ciclo vital de *T. trichiura.*



FIGURA 84-5. Huevo de *Tríchurís trichiura.* Los huevos tienen forma de barril, miden 50 x 24 um y muestran una pared gruesa y dos tapones prominentes en los extremos. En el Interior existe un óvulo no segmentado.

tinción biliar oscura, tienen forma de barril y poseen tapones en los polos de la cascara (figura 84-5).

EPIDEMIOLOGÍA

De modo similar a *A. lumbricoides,* la distribución de *T. trichiura* es universal y la prevalencia guarda relación directa con las condiciones sanitarias deficientes y el uso de las heces procedentes del ser humano como fecundantes. No se conocen reservónos en otros animales.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

En general, las manifestaciones clínicas de la **trichiuriosis** dependen de la carga de gusanos. La mayoría de las infecciones están producidas por un número pequeño de parásitos y son asintomáticas, aunque se pueden producir infecciones bacterianas secundarias debido a que las cabezas de estos helmintos penetran hasta porciones profundas de la mucosa intestinal. La infección por numerosas larvas puede ocasionar dolor y distensión abdominales, diarrea sanguinolenta, debilidad y adelgazamiento. Puede sobrevenir apendicitis cuando los gusanos obstruyen la luz y en los niños se observa prolapso rectal debido a la irritación y el esfuerzo durante la defecación. Las infecciones graves pueden cursar también con eosinofilia y anemia.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El examen de heces muestra los característicos huevos teñidos de bilis y dotados de tapones polares. Puede ser difícil detectar las infecciones leves debido a la escasez de huevos en las muestras de heces.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es mebendazol. Como en el caso de *Ascaris lumbricoides,* la prevención se basa en la formación, la buena higiene personal, las condiciones sanitarias adecuadas y el no usar las heces procedentes del ser humano como fertilizantes.

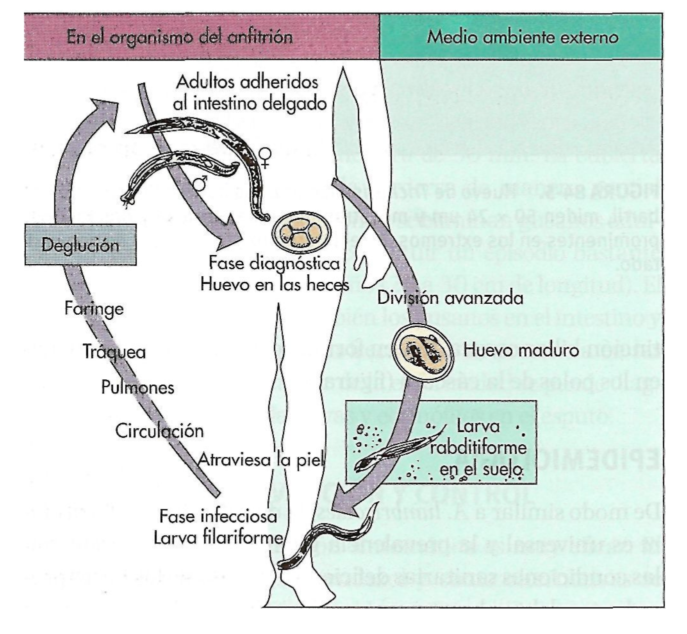


FIGURA 84-6. **Ciclo vital de ancilostomas humanas.**

Ancilostomas

ANCYLOSTOMA DUODENALES NECATOR AMERICANUS

Fisiología y estructura

Las dos ancilostomas que infectan al ser humano son *A. duodenale* **(ancilostoma del Viejo Mundo)** y N. *americanus* **(ancilostoma del Nuevo Mundo).** Únicamente se diferencian en la distribución geográfica, la estructura de las piezas bucales y el tamaño, por lo que ambas especies se expondrán de manera conjunta. La fase del ciclo vital que se desarrolla en el ser humano se inicia cuando una larva filariforme (forma infecciosa) penetra a través de la piel intacta (figura 84-6). La larva pasa posteriormente al torrente circulatorio, es transportada hasta los pulmones y, al igual *A. lumbricoides,* sale del árbol respiratorio a través de la tos, se deglute y se transforma en gusano adulto en el intestino delgado. El gusano adulto de *N. americanus* posee una cabeza en forma de gancho. Cada hembra pone de 10.000 a 20.000 huevos diarios que salen al exterior con las heces. La puesta de huevos comienza de 4 a 8 semanas después de la exposición inicial y puede persistir durante 5 años. En contacto con el suelo, las larvas **rabditiformes** (no infecciosas) salen de los huevos y tras un período de 2 semanas se transforman en larvas **filariformes** capaces de atravesar la piel desnuda (p. ej., en los pies desnudos) e iniciar un nuevo ciclo de infección en el ser humano.

Ambas especies poseen piezas bucales diseñadas para succionar sangre del tejido intestinal lesionado. *A. duodenale* posee dientes quitinosos, mientras que *N. americanus* exhibe placas cortantes de quitina.

Epidemiología

La transmisión de la infección requiere que las heces con huevos se depositen en suelos sombreados y bien drenados, y se ve favorecida por el clima húmedo y cálido (tropical). Las infecciones por ancilostomas se encuentran en todo el mundo, en zonas donde el contacto directo con el suelo contaminado puede provocar la enfermedad en el ser humano, pero son más frecuentes en regiones cálidas tropicales y subtropicales, así como en el sur de EE.UU. Se estima que más de 900 millones de personas están infectadas por ancilostomas en todo el mundo, incluyendo 700.000 en EE.UU.

Enfermedades clínicas

Las larvas capaces de atravesar la piel pueden producir una reacción alérgica con exantema en el punto de entrada y su emigración a los pulmones puede originar neumonitis. Los gusanos adultos ocasionan síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. La pérdida de sangre



FIGURA 84-7. Huevo de ancüostoma humana. Los huevos miden 60 a 75 um de largo y 35 a 40 um de ancho, tienen una cascara fina y contienen una larva en desarrollo. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

originada por los gusanos al alimentarse puede provocar anemia hipocroma microcítica. Se estima que esta pérdida diaria es de 0,15 a 0,25 mi por cada *A. duodenale* adulto y de 0,03 mi en el caso de N. *americanus.* En las infecciones crónicas y graves se pueden encontrar degeneración y retraso del desarrollo mental y físico como consecuencia de la anemia hemorrágica y de las deficiencias nutricionales. Además, el intestino puede sufrir infección secundaria por bacterias cuando los gusanos emigran a través de la mucosa intestinal.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de heces muestra los característicos huevos segmentados y no teñidos de bilis como se ve en la figura 84-7. No hay larvas en las muestras de heces, a menos que la muestra se deje a temperatura ambiente durante 1 día o más. No es posible distinguir los huevos de *A. duodenale* de los de *N. americanus.* Resulta necesario examinar las larvas para poder identificar cada especie aunque la distinción carece de utilidad clínica.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es mebendazol y como alternativa se emplea pamoato de pirantel. Además de la erradicación de los gusanos para detener la pérdida de sangre, está indicada la administración de hierro con el fin de corregir la anemia resultante de ella. En los casos de anemia grave pueden ser necesarias las transfusiones sanguíneas. La educación, la mejora de las condiciones sanitarias y la disposición controlada de las heces procedentes del ser humano son medidas de gran importancia. El simple hecho de usar calzado en las áreas endémicas comporta una reducción de la prevalencia de la infección.

ANCYLOSTOMA *BRAZILIENSE*

Fisiología y estructura

A. braziliense, una especie de ancilostomas, es un parásito intestinal natural de perros y gatos que infecta de modo accidental al ser humano. Produce una enfermedad llamada apropiadamente **larva migratoria cutánea,** pero se conoce también como **picor del suelo y erupción reptante.** Las larvas filariformes de este ancüostoma penetran a través de la piel intacta, pero no pueden desarrollarse más en el ser humano. Las larvas permanecen atrapadas en la piel del anfitrión equivocado durante semanas o meses, vagando por el tejido subcutáneo, con lo que originan túneles serpenteados.

Epidemiología

De modo similar a lo que sucede con los áscaris, el peligro de infección es mayor para los niños que entran en contacto con tierra o arena contaminadas por heces de animales portadores de huevos de ancilostomas. Las infecciones son frecuentes durante todo el año en las playas y las regiones subtropicales y tropicales. Durante el verano se producen algunos casos en zonas situadas en regiones muy septentrionales, como la frontera entre Canadá y EE.UU.

Enfermedades clínicas

Las larvas migratorias pueden provocar una grave reacción eritematosa y vesicular. El prurito y el rascado de la piel irritada facilitan la infección bacteriana secundaria. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan infiltrados pulmonares transitorios con eosinofilia periférica **(síndrome de Lóffler),** probablemente por migración de las larvas a través de los pulmones.

Diagnóstico de laboratorio

A veces se observan larvas en la biopsia cutánea o tras la congelación de la piel, pero la mayoría de los diagnósticos se basan en el aspecto clínico de los túneles y los antecedentes de contacto con heces de gatos o perros. Rara vez se detectan larvas en las muestras de esputo.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es tiabendazol. Los antihistamínicos pueden tener utilidad para controlar el prurito. Esta zoonosis, como la infección por áscaris de animales, se puede reducir mediante la formación de los propietarios de animales de compañía para que traten las infecciones helmínticas de los mismos y recojan las heces depositadas en parques, playas y campos de arena. En las áreas endémicas se deben utilizar zapatos o sandalias con el fin de prevenir la infección.

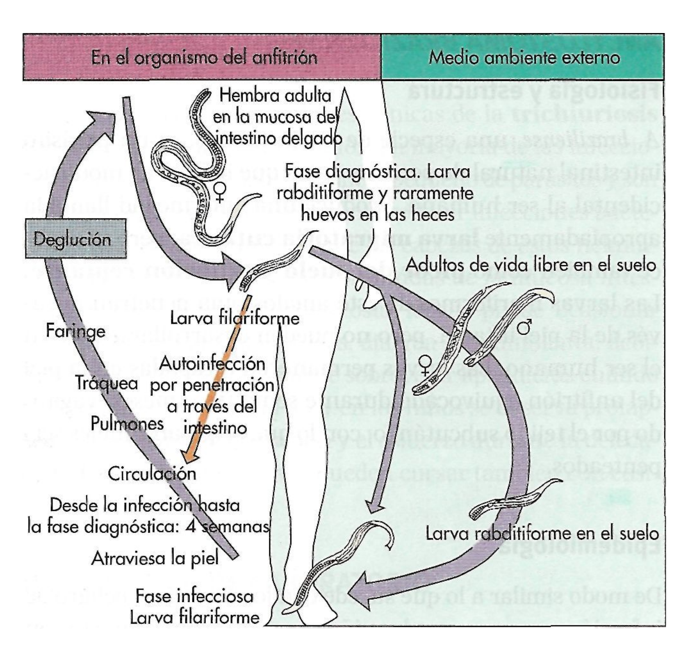


FIGURA 84-8. Ciclo vital de *Strongyloides stercoralis.*

Strongyloides stercoralis

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Aunque la morfología de estos gusanos y la epidemiología de las infecciones por ellos causadas son semejantes a las de las ancilostomas, el ciclo vital de *S. stercoralis* (figura 84-8) difiere en tres aspectos: 1) las larvas nacen en el intestino antes de que los huevos salgan al exterior junto a las heces, 2) las larvas pueden madurar hasta la fase filariforme y causar autoinfección y 3) es posible un ciclo no parasitario de vida libre fuera del anfitrión humano.

En el ciclo de desarrollo directo, similar al de las ancilostomas, una larva de *S. stercoralis* penetra a través de la piel, pasa a la circulación y llega a los pulmones. Es expulsada con la tos y deglutida, y los parásitos adultos se desarrollan en el intestino delgado. Las hembras adultas se entierran en la mucosa del duodeno y se reproducen por partenogenia. Cada hembra deposita alrededor de una docena de huevos diarios, que hacen eclosión dentro de la mucosa y liberan larvas **rabditiformes** en la luz del intestino. Las larvas rabditiformes se diferencian de las de las ancilostomas por la cápsula bucal corta y el primordio genital grande. Se eliminan con las heces y pueden continuar el ciclo directo para transformarse en larvas **filariformes,** o bien iniciar el ciclo indirecto al convertirse en gusanos adultos de vida libre.

Durante el ciclo vital indirecto, las larvas presentes en el suelo se transforman en adultos de vida libre que producen huevos y nuevas larvas. Son posibles varias generaciones de vida no parasitaria antes de que las nuevas larvas adquieran nuevamente la capacidad de atravesar la piel intacta.

Por último, en los casos de **autoinfección,** las larvas rabditiformes del intestino no salen al exterior con las heces, sino que se convierten en larvas filariformes. Esas formas atraviesan la pared intestinal o la piel perianal y siguen el ciclo circulación - pulmones - tos - deglución para convertirse en gusanos adultos y producir nuevas larvas en el intestino. Este ciclo se puede repetir durante años y conducir a **hiperinfección** e infección masiva o diseminada, con frecuencia mortal.

EPIDEMIOLOGÍA

Similar a las ancilostomas en cuanto a requerimientos de temperatura cálida y un grado alto de humedad, *S. stercoralis* tiene una prevalencia baja, pero con una distribución geográfica algo más amplia, que incluye el norte de EE.UU. y Canadá. También se produce transmisión sexual. Se conocen reservónos, como los animales de compañía.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los individuos aquejados de **estrongiloidiosis** sufren frecuentemente neumonitis por migración de las larvas, de modo similar a lo que sucede en las infecciones por áscaris y ancilostomas. La infección intestinal suele ser asintomática. Sin embargo, cuando el número de gusanos es muy grande pueden afectar los conductos biliares y pancreáticos, todo el intestino delgado y el colon, con inflamación y formación de úlceras que provocan dolor e hipersensibilidad en el epigastrio, vómitos, diarrea (a veces con sangre) e hipoabsorción. Una sintomatología similar a la de la úlcera péptica, junto con eosinofilia periférica, es muy sugestiva de estrongiloidiosis.

La autoinfección puede conducir a estrongiloidiosis crónica, que a veces persiste durante años incluso en áreas no endémicas. Aunque muchas de esas infecciones crónicas cursan sin síntomas, hasta las dos terceras partes de los pacientes experimentan episodios sintomáticos atribuibles a la afectación de la piel, los pulmones y el tubo digestivo. Se puede producir un **síndrome de hiperinfección** que pone en peligro la vida del paciente cuando el equilibrio existente entre el organismo anfitrión y el parásito se ve alterado por cualquier fármaco o enfermedad que modifique el estado inmunitario del primero. El síndrome se ve con mayor frecuencia en individuos inmunodeprimidos por enfermedades neoplásicas (en especial, neoplasias hematológicas) y/o tratamiento con corticoides. El síndrome de hiperinfección se ha observado también con posterioridad al trasplante de órganos sólidos y en sujetos desnutridos. La pérdida de la función inmunitaria celular se puede asociar a la conversión de las larvas rabditiformes en filariformes, seguida de diseminación a través de la circulación hasta prácticamente cualquier órgano. La mayoría de las veces la infección extraintestinal afecta los pulmones y provoca broncoespasmo, infiltrados difusos y, en ocasiones, cavitación. No es rara la diseminación generalizada con invasión de ganglios linfáticos abdominales, hígado, bazo, ríñones, páncreas, tiroides, corazón, cerebro y meninges. Los síntomas intestinales del síndrome de hiperinfección incluyen diarrea intensa, hi-



FIGURA84-9. Larva de *Strongyloides stercoralis.* Las larvas miden de 180 a 380 um de largo y de 14 a 24 um de ancho. Se diferencian de las larvas de ancilostomas por la longitud de la cavidad bucal y del esófago, así como por la estructura del primordio genital.

poabsorción y alteraciones electrolíticas. Hay que destacar que este síndrome de hiperinfección se asocia a una elevada mortalidad cercana al 86%. Son frecuentes la septicemia bacteriana, la meningitis, la peritonitis y la endocarditis secundarias a la diseminación de las larvas desde el intestino, entidades que muchas veces presentan una evolución mortal.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de estrongiloidiosis puede ser difícil dado que la eliminación del parásito es intermitente y se efectúa en pequeño número de larvas junto a las heces. El examen del sedimento concentrado de las heces revela la presencia de los parásitos (figura 84-9), pero a diferencia de lo que sucede en las infecciones por ancilostomas, no se suelen observar huevos en las infecciones por *S. stercoralis.* Al igual que en el caso de *Giardia lamblia,* se recomienda recoger una muestra diaria durante 3 días consecutivos, ya que las larvas de *S. stercoralis* pueden ser muy numerosas un determinado día y estar ausentes al siguiente. Varios autores han recomendado el **método del embudo con gasa de Baermann** para concentrar las larvas de *S. stercoralis* vivas en las muestras de heces. Se emplea un embudo con una llave de paso y un forro de gasa. El embudo se llena de agua templada hasta un nivel situado inmediatamente por encima de la gasa, y la muestra de heces se coloca en la gasa parcialmente en contacto con el agua. Las larvas emigran a través de la gasa hacia el agua, y después se depositan en el cuello del embudo, donde es posible visualizarlas mediante microscopio de bajo aumento. Cuando no se detectan en las heces, las larvas se pueden detectar en los aspirados duodenales o en el esputo si la infección tiene carácter masivo. Por último, es posible el cultivo de las larvas fecales utilizando medios de carbón o una placa de agar, aunque la mayoría de los laboratorios no emplean de forma habitual esas técnicas. En general, no se dispone de pruebas serológicas.

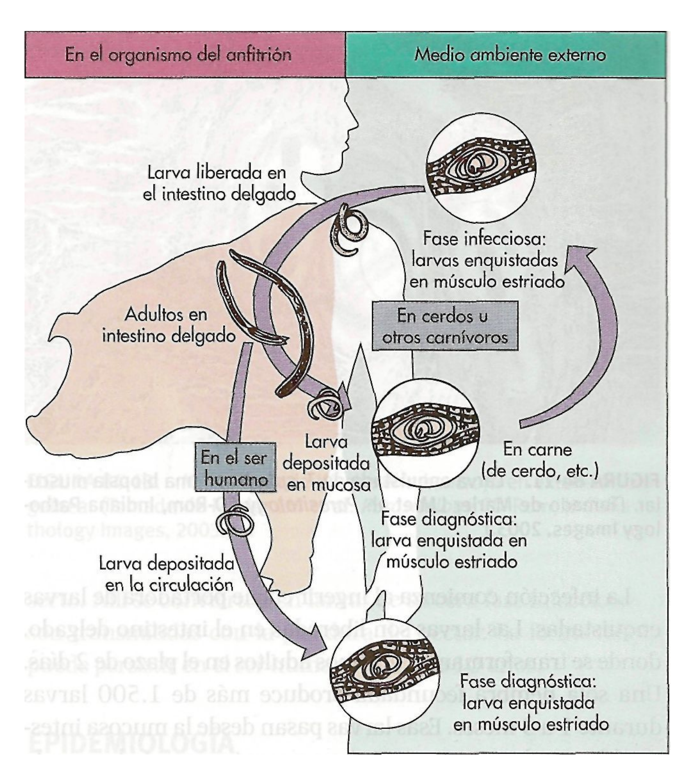


FIGURA 84-10. Ciclo vital de *Tríchinella spiralis.*

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Todos los pacientes infectados deben ser tratados para prevenir la autoinfección y la posible diseminación (hiperinfección) del parásito. Tiabendazol es el fármaco de elección y, como alternativa, mebendazol. En pacientes de áreas endémicas en tratamiento inmunosupresor, se deben examinar al menos tres muestras de heces para descartar la infección por *S. stercoralis* y evitar el riesgo de autoinfección. Se aplicarán medidas de control estrictas en la asistencia a pacientes con síndrome de hiperinfección, ya que heces, saliva, vómitos y líquidos corporales pueden contener larvas filariformes infecciosas. De modo similar a lo indicado para las ancilostomas, el control de *S. stercoralis* requiere formación, higiene adecuada y tratamiento sin dilación de las infecciones existentes.

Tríchinella spiralis

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

T. spiralis es el agente etiológico de la **triquinosis.** La forma adulta de este parásito vive en la mucosa duodenal y yeyunal de mamíferos carnívoros de todo el mundo. Las larvas infecciosas se encuentran en los músculos estriados de mamíferos tanto carnívoros como omnívoros. El cerdo es el animal doméstico que se afecta con mayor frecuencia. La figura 84-10 ilustra el ciclo vital simple y directo, que finaliza en la musculatura del ser humano, donde las larvas mueren y se calcifican.

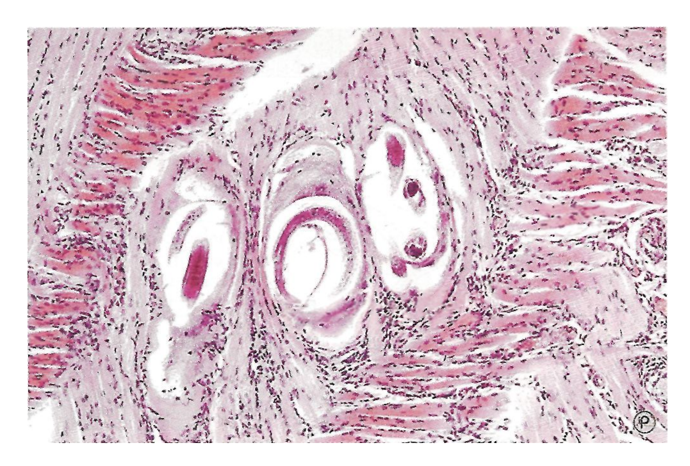


FIGURA 84-11. Larva enquistada de *T. spiralis* en una biopsia muscular. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

La infección comienza al ingerir carne portadora de larvas enquistadas. Las larvas son liberadas en el intestino delgado, donde se transforman en gusanos adultos en el plazo de 2 días. Una sola hembra fecundada produce más de 1.500 larvas durante 1 a 3 meses. Esas larvas pasan desde la mucosa intestinal hasta el torrente sanguíneo y son transportadas con la circulación hacia diversos músculos de todo el cuerpo, donde se enrollan en las fibras musculares estriadas y se convierten en quistes (figura 84-11). Entre los músculos invadidos con una frecuencia mayor se encuentran músculos extraoculares; la lengua; el deltoides, el pectoral y los intercostales; el diafragma, y el gastrocnemio. Las larvas enquistadas permanecen viables durante muchos años y transmiten la infección al ser ingeridas por un nuevo anfitrión animal.

EPIDEMIOLOGÍA

La triquinosis se encuentra en individuos de todo el mundo y la prevalencia guarda relación con el consumo de productos del cerdo. Además de la transmisión por el cerdo, muchos carnívoros y omnívoros albergan el microorganismo y representan fuentes potenciales de infección para el ser humano. Cabe señalar que los osos polares y las morsas del Ártico causan brotes epidémicos en poblaciones del ser humano, especialmente por una cepa de *T. spiralis* más resistente a la congelación que las cepas halladas en EE.UU. y en otras regiones templadas. Se estima que más de 1,5 millones de estadounidenses albergan quistes vivos de *Trichinella* en sus músculos y que entre 150.000 y 300.000 se infectan por primera vez cada año.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La triquinosis es una de las pocas parasitosis tisulares que se hallan todavía en EE.UU. Como en otras infecciones por parásitos, la mayoría de los pacientes padecen síntomas escasos o nulos. El cuadro clínico depende en gran parte de la carga de organismos en los tejidos y de la localización de las larvas migratorias. Los pacientes con 10 larvas o menos por gramo de tejido suelen permanecer asintomáticos; aquellos con 100 o más organismos suelen presentar enfermedad significativa, y los que tienen entre 1.000 y 5.000 padecen un cuadro grave que puede conducir a la muerte. En las infecciones leves por pocas larvas migratorias, los pacientes pueden experimentar un síndrome de tipo gripal con fiebre y diarrea leves. En los casos con mayor número de larvas se observa fiebre persistente, molestias gastrointestinales, eosinofilia acusada, mialgias y edema periorbitario. También son un hallazgo común las hemorragias «en astilla» debajo de las uñas, atribuidas a vasculitis por las secreciones tóxicas de las larvas migratorias. En las infecciones con gran carga parasitaria pueden aparecer síntomas neurológicos graves, incluyendo psicosis, meningoencefalitis y accidente cerebrovascular.

Los pacientes que sobreviven a la migración, la destrucción muscular y el enquistamiento de las larvas en los casos de infecciones moderadas, experimentan mejoría de los síntomas clínicos a las 5 o 6 semanas. En la triquinosis grave, la muerte se debe a una combinación de miocarditis, encefalitis y neumonitis, y el paciente fallece entre 4 y 6 semanas después de la exposición. La invasión extensa y la destrucción del diafragma conducen, con frecuencia, a una parada respiratoria.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico se suele establecer a partir del cuadro clínico, sobre todo en el contexto de un brote epidémico que se pueda atribuir al consumo de carne de cerdo u oso poco cocida. La confirmación en el laboratorio se fundamenta en la demostración de la presencia de larvas enquistadas en la carne implicada o en las biopsias musculares. La eosinofilia marcada es característica de los pacientes afectados por la triquinosis. También se dispone de pruebas serológicas de confirmación. No se suelen encontrar títulos de anticuerpos significativos antes de la tercera semana de enfermedad, pero después pueden persistir durante años.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento de la triquinosis es sobre todo sintomático puesto que no existen fármacos eficaces frente a las larvas tisulares. El tratamiento de la infección intestinal por gusanos adultos con mebendazol puede detener la producción de nuevas larvas. Se recomiendan los esteroides para los síntomas graves, junto con tiabendazol o mebendazol. Es esencial la formación acerca de la transmisión a través de cerdo y de oso, por lo que se debe recomendar a la población cocer estas carnes hasta que el interior de las piezas adquiera una coloración grisácea. La cocción en el microondas, el ahumado y la desecación no comportan la destrucción de las larvas.

Las leyes que regulan el uso de basura como alimento para los cerdos ayudan a controlar la transmisión y también se debería regular la alimentación de los osos en depósitos de ba-

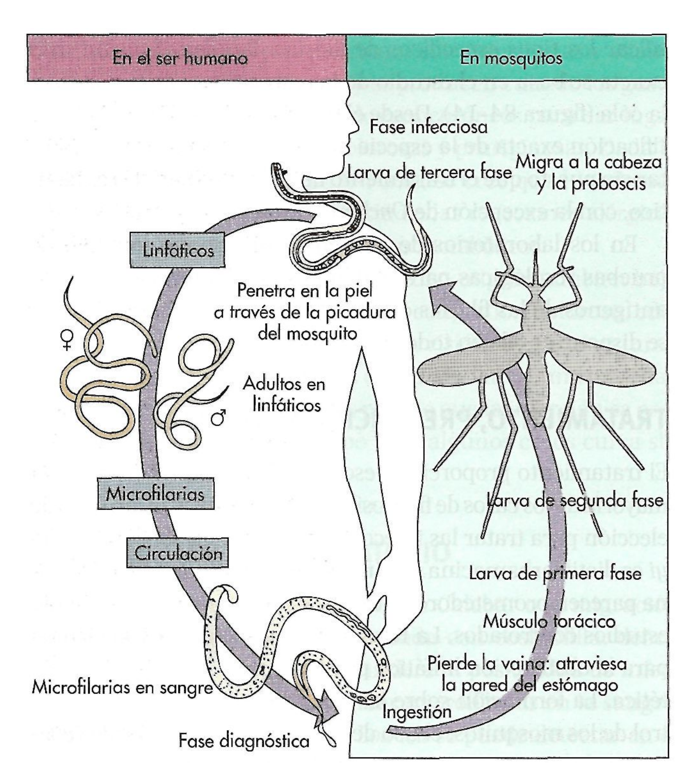


FIGURA 84-12. Ciclo vital de *Wuchereria bancrofti.*

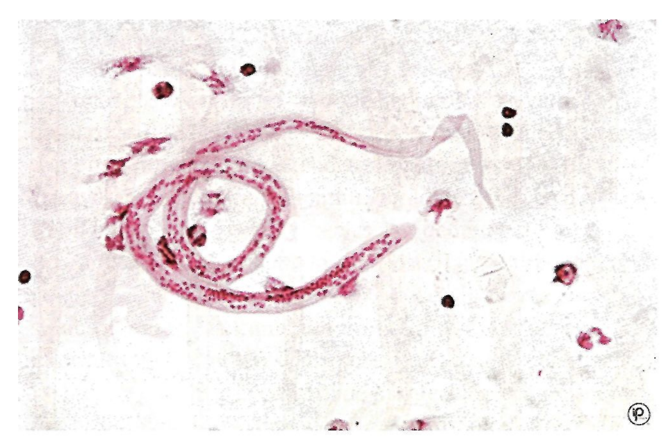


FIGURA 84-13. Microfilaria de *Wuchereria bancrofti* en extensión sanguínea. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

suras y en parques forestales. La congelación de la carne de cerdo, según las normas federales para las plantas de envasado, ha reducido la transmisión. La congelación rápida del cerdo hasta -40 °C es eficaz para destruir los organismos y lo mismo sucede con el almacenamiento a -15 °C durante 20 días o más.

Wuchereria bancrofti y *Brugia malayi*

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Dadas sus semejanzas, se estudiarán a la vez los parásitos *W. bancrofti* y *B. malayi.* La infección en el ser humano comienza con la transmisión de larvas infecciosas presentes en la saliva de los mosquitos a través de una picadura por estos vectores (figura 84-12). Se considera que varias especies de mosquitos *Anopheles, Aedes* y *Culex* son vectores de las **filariosis de Bancroft** y **malaya.** Las larvas emigran desde la zona de la picadura hasta los linfáticos, sobre todo en brazos, piernas o ingles, donde maduran hasta transformarse en parásitos adultos. Entre 3 y 12 meses después de la exposición inicial, los machos adultos fecundan a las hembras y estas producen microfilarias envainadas que se abren camino hasta la circulación. La presencia de **microfilarias** en la sangre es diagnóstica de la parasitosis en el ser humano y esa fase puede infectar a nuevos mosquitos que se alimentan de sangre. En el mosquito, las larvas pasan por el estómago y los músculos torácicos mientras van madurando y emigran finalmente a la probóscide del insecto. Allí se convierten en larvas de tercera fase infecciosas, y son transmitidas con la picadura del vector. La forma adulta puede persistir en el ser humano durante 10 años.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *W. bancrofti* se registra en áreas tropicales y subtropicales, y es endémico en África central, a lo largo de la costa mediterránea, en muchas partes de Asia (incluyendo China, Corea y Japón) y en Filipinas. También existe en Haití, Trinidad, Surinam, Panamá, Costa Rica y Brasil. No se han identificado reservorios animales. *B. malayi* se distribuye sobre todo en Malasia, India, Tailandia, Vietnam y zonas de China, Corea, Japón y muchas islas del Pacífico. Se conocen reservorios animales, como gatos y monos.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Algunos pacientes no muestran signos de enfermedad, a pesar de presentar una alta concentración de microfilarias en las muestras de sangre. Otros casos debutan con síntomas agudos precoces, como fiebre, linfangitis, linfadenitis, escalofríos y crisis febriles recurrentes. Se cree que el cuadro agudo está causado por la respuesta inflamatoria frente a la presencia de gusanos adultos en fase de muda y de parásitos muertos o moribundos en el interior de los vasos linfáticos. Conforme progresa la infección, los ganglios linfáticos se hipertrofian, quizás con afectación de diversas partes del organismo, entre las que figuran las extremidades, el escroto y los testículos, a veces con formación de abscesos. Esto se debe a la obstrucción física de los vasos linfáticos causada por la presencia de gusanos adultos y por la reacción del anfitrión. El proceso se puede complicar por infecciones bacterianas recurrentes que contribuyen al daño tisular. El engrosamiento y la hipertrofia de los tejidos infectados por los parásitos pueden conducir a su aumento de tamaño, sobre todo en las extremidades, que progresan hacia la **elefantiosis** filariásica. Ese tipo de fila-

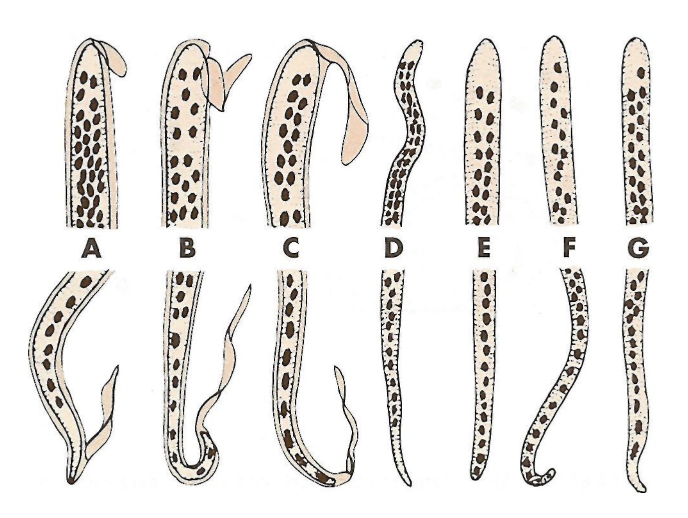


FIGURA84-14. Diferenciación de las microfilarias. La identificación se basa en la presencia de una vaina que cubre la larva, así como en la distribución de los núcleos en la región de la cola. A. *Wuchereria bancrofti;* B. *Brugia malayi;* C. *Loa loa;* D. *Onchocerca volvulus;* E. *Mansoneila perstans;* F. *M. streptocerca,* y G. *M. ozzardi.*

riosis representa una parasitosis crónica que causa debilidad y desfiguración y requiere diagnóstico y tratamiento inmediatos. En ocasiones se observan ascitis y derrames pleurales por rotura de los linfáticos distendidos en las cavidades peritoneal o pleural.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Durante los episodios inflamatorios agudos suele existir eosinofllia; sin embargo, es necesario demostrar las microfilarias en la sangre para establecer el diagnóstico definitivo. Las microfilarias se pueden hallar en las extensiones sanguíneas teñidas con el método de Giemsa, al igual que los plasmodios (figura 84-13). La concentración de las muestras de sangre anticoagulada y de orina representa también una técnica con valor diagnóstico. Las extensiones de la capa sobrenadante sirven para concentrar los leucocitos y son útiles para la detección de microfilarias. La presencia de un pequeño número de microfilarias en la sangre se puede detectar mediante una técnica de filtración con membrana, para la cual la sangre anticoagulada se mezcla con solución salina y se hace pasar a través de un filtro de membrana con poros de 5 um. Tras varios lavados con solución salina o agua destilada, el filtro puede ser examinado al microscopio con el fin de visualizar las microfilarias vivas, o bien se seca, se fija y se tiñe de igual manera como se hace con la extensión sanguínea fina.

Tanto *W. bancrofti* como B. *malayi* exhiben periodicidad en la producción de las microfilarias, es la periodicidad nocturna. Esto da lugar a un gran número de microfilarias en las muestras de sangre que se obtienen durante la noche. Se recomienda obtener las muestras de sangre entre las 22 y las 4 horas para detectar la infección.

W. bancrofti, B. *malayi* y *Loa loa* en el estadio de microfilaria presentan una vaina. Este puede ser el primer paso para identificar los tipos específicos de filarías. La identificación más exacta se basa en el estudio de las estructuras de la cabeza y la cola (figura 84-14). Desde el punto de vista clínico, la identificación exacta de la especie no reviste una excesiva importancia puesto que el tratamiento de todas las filariosis es idéntico, con la excepción de *Onchocerca volvulus.*

En los laboratorios de referencia se dispone también de pruebas serológicas para el diagnóstico. La detección de los antígenos de las filarías circulantes es prometedora, pero no se dispone de ella en todos los centros.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento proporciona escasos efectos beneficiosos en la mayoría de los casos de filariosis linfática crónica. El fármaco de elección para tratar las infecciones por *W. bancrofti* y B. *malayi* es dietilcarbamacina. Los resultados asociados a ivermectina parecen prometedores, aunque todavía no se han realizado estudios controlados. La terapia complementaria y la cirugía para la obstrucción linfática pueden tener alguna utilidad estética. La formación sobre las infecciones filariásicas, el control de los mosquitos, el uso de prendas protectoras y de repelentes de insectos y el tratamiento de las infecciones para prevenir la transmisión son medidas esenciales. El control de las infecciones por B. *malayi* resulta más difícil debido a la presencia de la entidad en los reservónos animales.

Loa loa

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

El ciclo vital de *Loa loa* es similar al ilustrado en la figura 84-12, excepto por la participación como vector de una mosca picadora llamada *Chrysops,* la mosca del mango. Aproximadamente 6 meses después de la exposición comienza la producción de microfilarias, la cual puede persistir durante 17 años o más. Los gusanos adultos pueden migrar a través de los tejidos subcutáneos, los músculos y la parte anterior del ojo.

EPIDEMIOLOGÍA

Loa loa se limita a la selva tropical ecuatorial de África y es endémico en las regiones tropicales de África occidental, la cuenca del Congo y ciertas zonas de Nigeria. Los monos de esas áreas actúan como reservorios en el ciclo vital y la mosca del mango funciona como el vector del parásito.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los síntomas no suelen aparecer hasta aproximadamente 1 año después de la picadura de la mosca, puesto que los gusanos tardan mucho tiempo en llegar a la fase adulta. Uno de los primeros signos de infección son los llamados **edemas de Cala-**

bar o fugitivos. Esas tumefacciones son transitorias y suelen aparecer en las extremidades, y se producen cuando los gusanos migran a través de los tejidos subcutáneos para dar lugar a extensas áreas nodulares, dolorosas y pruriginosas. Dada la presencia de eosinofilia (50%- 70%), se cree que los edemas de Calabar son una consecuencia de las reacciones alérgicas frente a los gusanos o sus productos metabólicos.

Los gusanos *Loa loa* adultos pueden migrar también bajo la conjuntiva y producir irritación, congestión dolorosa, edema de los párpados y trastorno de la visión. Como es natural, la presencia de un gusano en el ojo puede causar una ansiedad considerable en el paciente. Es posible que la infección se prolongue durante mucho tiempo y en algunos casos cursa sin sintomatología alguna.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La observación clínica de edemas de Calabar o la migración de los gusanos en el ojo, combinada con eosinofilia, deben alertar al médico para que considere la posibilidad de infección por *Loa loa.* Se pueden hallar microfilarias en la sangre. A diferencia de otras Alarias, *Loa loa* se puede detectar en la sangre, en especial durante las horas diurnas. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico, aunque su disponibilidad es escasa.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

La dietilcarbamacina es eficaz tanto frente a los gusanos adultos como frente a las microfilarias; sin embargo, la destrucción de los parásitos puede inducir reacciones alérgicas graves que exigen tratamiento con corticoides. El papel de ivermectina en esta infección aún no está claro. Es posible conseguir la eliminación quirúrgica de los gusanos que migran a través del ojo o el puente nasal, tras inmovilizarlos mediante la instilación de unas cuantas gotas de cocaína al 10%. Se considera esencial la formación respecto a la infección y su vector, sobre todo para los individuos que llegan a zonas con endemicidad conocida. La protección frente a las picaduras de moscas a través de mosquiteros, prendas de vestir apropiadas y repelentes de insectos, junto con el tratamiento de los sujetos infectados, son también fundamentales para reducir la incidencia de la infección. Sin embargo, la presencia del parásito en reservorios animales (p. ej., monos) limita la posibilidad de controlar la enfermedad.

Género *Mansonella*

Las infecciones filariásicas por parásitos pertenecientes al género *Mansonella* son menos importantes que las ya descritas, pero los médicos deben conocerlas debido a la posibilidad de encontrar pacientes aquejados por estas infecciones. En numerosas ocasiones cursan sin síntomas, pero también pueden manifestarse con dermatitis, linfadenitis, hidrocele y, rara vez, obstrucción linfática con elefantiosis.

Todas las especies de *Mansonella* tienen un estadio en su desarrollo de microfilarias sin vainas que se pueden encontrar en la sangre y en los tejidos subcutáneos, y se transmiten a través de las moscas del agua *(Culicoides)* o moscas negras *(Simulium).* Todas estas especies se pueden tratar con dietilcarbamacina, al igual que las filariosis. La identificación a nivel de especie, si se desea hacer, puede obtenerse con extensiones sanguíneas, teniendo en cuenta la estructura de las microfilarias. También se dispone de pruebas serológicas.

La prevención y el control de la infección requieren medidas basadas en el uso de repelentes de insectos, mosquiteros y otras precauciones, al igual que ocurre con otras enfermedades transmitidas por insectos.

MANSONELLA PERSTANS

M. perstans se distribuye sobre todo en ciertas partes de África tropical y en Centro y Sudamérica. Puede producir reacciones cutáneas alérgicas y edemas de Calabar similares a los originados por *Loa loa.* Los chimpancés y los gorilas actúan como reservorios.

MANSONELLA OZZARDI

M. ozzardi se distribuye básicamente en Centro y Sudamérica y en las Antillas. Puede producir hipertrofia de los ganglios linfáticos y, en algunos casos, hidrocele. No se conoce ningún reservorio de este parásito.

MANSONELLA STREPTOCERCA

M. streptocerca se distribuye sobre todo en África, especialmente en la cuenca del río Congo. Puede producir edema cutáneo y, rara vez, una forma de elefantiosis. Los monos actúan como reservorios.

Onchocerca volvulus

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

La infección es consecuencia de la transmisión de larvas de *O. volvulus* a través de la piel durante la picadura del vector *Simulium* o mosca negra (figura 84-15). Las larvas migran desde la piel hasta el tejido subcutáneo y se transforman en machos y hembras adultos. Los gusanos adultos se encapsulan en nodulos subcutáneos fibrosos, en cuyo interior pueden permanecer viables hasta 15 años. La hembra, después de ser fecundada por el macho, comienza a producir hasta 2.000 microfilarias sin vaina diarias. Las microfilarias salen de la cápsula y migran hasta la piel, el ojo y otros tejidos corporales. Esas microfilarias sin vaina presen-

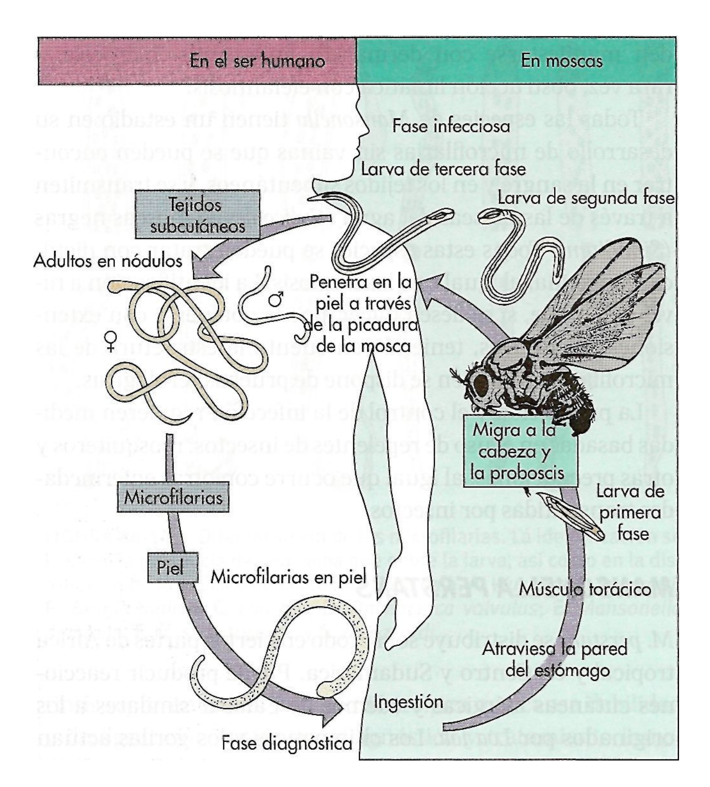


FIGURA 84-15. Ciclo vital de *Onchocerca volvulus.*

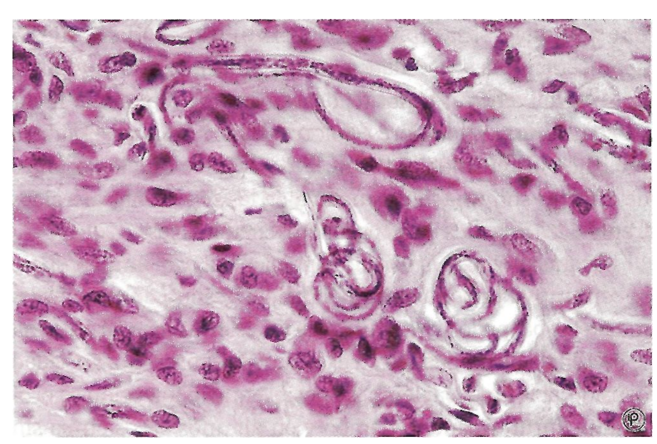


FIGURA84-16. Microfilarias de *O. volvulus* presentes en tejido dérmico. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

tes en la piel son infecciosas para las moscas negras que pican a una persona portadora.

EPIDEMIOLOGÍA

Onchocerca volvulus es endémica en muchas partes de África, sobre todo en las cuencas de los ríos Congo y Volta. También se distribuye en numerosos países de Centro y Sudamérica. La **oncocerciosis** afecta a más de 18 millones de individuos en todo el mundo y causa ceguera en aproximadamente el 5% de los infectados.

Actúan como vectores varias especies de moscas negras del género *Simulium,* pero ninguna tiene un nombre tan apropiado como el vector principal *Simulium damnosum* («mosca negra dañina»). Esta mosca negra, o mosca de los búfalos, cría en riachuelos de aguas rápidas, lo que hace casi imposible el control o la erradicación mediante insecticidas puesto que las sustancias químicas son arrastradas rápidamente de los huevos y larvas.

La prevalencia de infección es mayor en los hombres que en las mujeres de las zonas endémicas, debido a que los primeros suelen trabajar en la proximidad de los ríos donde crían las moscas negras. Los estudios en áreas endémicas de África han demostrado que el 50% de los hombres sufren ceguera total antes de los 50 años de edad. Eso explica el nombre común de **ceguera del río,** con el cual se conoce a la oncocerciosis. El temor a la enfermedad ha creado un problema adicional en muchas partes de África, dado que aldeas completas abandonan las tierras fértiles próximas a los ríos que podrían producir una cantidad considerable de alimentos. Las poblaciones migratorias se asientan a continuación en áreas donde se enfrentan a hambrunas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La oncocerciosis clínica se caracteriza por la afectación de la piel, el tejido subcutáneo, los ganglios linfáticos y los ojos. Las manifestaciones clínicas de la infección se deben a la reacción inflamatoria aguda y crónica frente a los antígenos liberados por la microfllaria conforme emigra a través de los tejidos. El período de incubación desde las larvas infecciosas hasta los gusanos adultos varía entre algunos meses y 1 año. La parasitosis debuta con ñebre, eosinofilia y urticaria. Cuando los gusanos maduran, copulan y producen microfilarias, comienzan a aparecer nodulos subcutáneos que pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo. Esos nodulos son más peligrosos cuando aparecen en la cabeza y el cuello debido a que las microfilarias pueden emigrar hasta los ojos y causar daños tisulares graves con riesgo de ceguera. Se cree que la enfermedad ocular se debe a una combinación de la invasión directa por microfilarias y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en el seno de los tejidos oculares. El cuadro clínico evoluciona desde la conjuntivitis con fotofobia hasta la queratitis puntiforme y esclerosante. También es posible la enfermedad ocular interna, con uveítis anterior, coriorretinitis y neuritis óptica.

En la piel, el proceso inflamatorio conduce a pérdida de elasticidad y áreas de despigmentación, engrosamiento y atrofia. Diversas alteraciones cutáneas guardan relación con la presencia del parásito, entre las que cabe citar el prurito, hiperqueratosis, engrosamiento mixedematoso y una forma de elefantiosis conocida como **ingle colgante,** que aparece cuando los nodulos que albergan al parásito se localizan en la proximidad de los genitales.

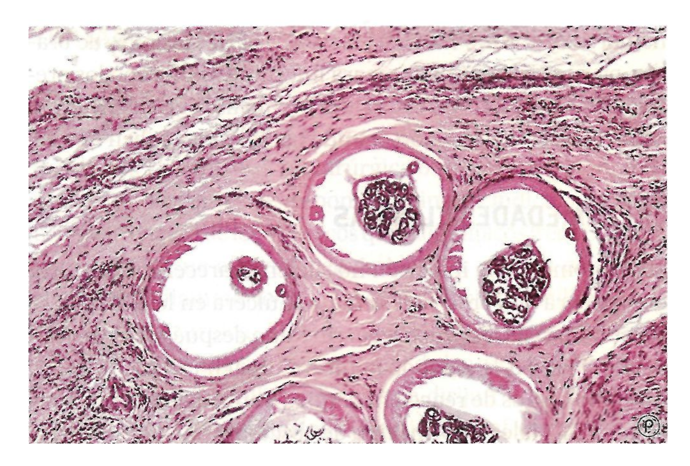


FIGURA 84-17. Corte transversal de una hembra adulta de *O. volvulus* en un nodulo escindido en el que se aprecia la presencia de abundantes microfilarias. (Tomado de Marler LM etal: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de oncocerciosis se establece mediante la demostración de la presencia de las microñlarias en preparaciones de piel tomada de la región infraescapular o glútea. La muestra se obtiene elevando la piel con una aguja y afeitando la capa epidérmica con una cuchilla. La muestra se incuba en solución salina durante varias horas y después se inspecciona con un microscopio de disección para visualizar microfilarias sin vaina (figura 84-16). En los pacientes con enfermedad ocular, el microorganismo se puede observar también en la cámara anterior con la ayuda de una lámpara de hendidura. Los métodos serológicos y de cultivo no son útiles, aunque se está investigando con el propósito de perfeccionar la detección serológica.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Muchas veces se procede a la extirpación quirúrgica del nodulo encapsulado para eliminar los gusanos adultos y detener la producción de microfilarias (figura 84-17). Además, se recomienda el tratamiento con ivermectina. Una única dosis oral de ivermectina (150 mg/kg) reduce considerablemente el número de microfilarias en la piel y los ojos, disminuyendo así la posibilidad de desarrollar un cuadro de oncocerciosis incapacitante. En las zonas endémicas, se puede repetir la dosis de ivermectina cada 6 a 12 meses para mantener la supresión de las microfilarias dérmicas y oculares. La supresión de las microfilarias en la piel reduce la transmisión del parásito al vector y, por tanto, el tratamiento masivo puede representar una estrategia útil para la prevención de la oncocerciosis. Actualmente no se dispone de ningún indicio de peso acerca de la adquisición de resistencia a ivermectina por *O. volvulus;* no obstante, es conveniente considerar la posibilidad de aparición de resistencia cuando se emplee un único fármaco para controlar la parasitosis con dosis variables a lo largo de un período prolongado.

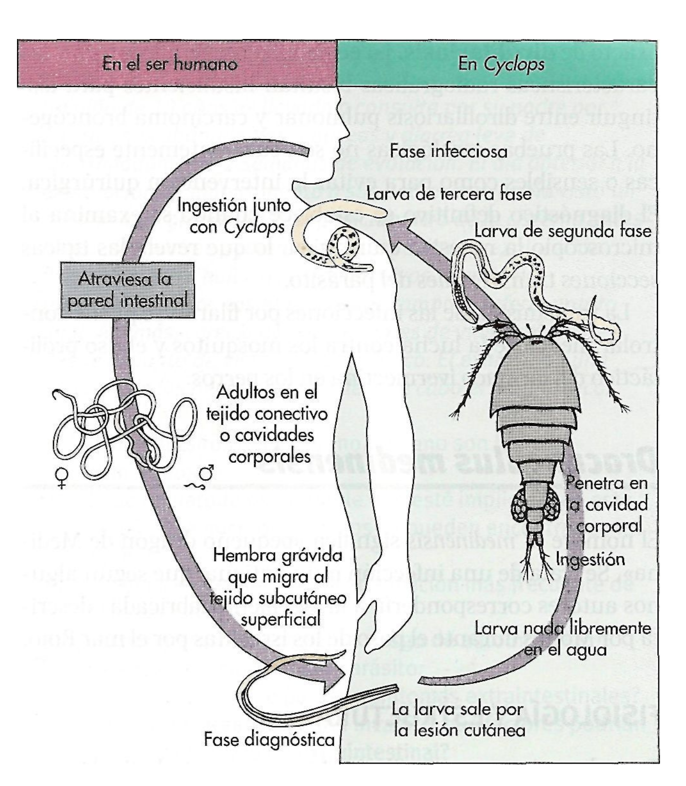


FIGURA 84-18. Ciclo vital de *Dracunculus medinensis.*

Es esencial la formación acerca de la enfermedad y la transmisión por la mosca negra. La protección frente a las picaduras mediante el uso de prendas protectoras, mosquiteros y repelentes de insectos, así como el diagnóstico y el tratamiento rápidos de las infecciones para prevenir la nueva transmisión son medidas importantes.

Aunque el control de la reproducción de las moscas negras resulta complicado debido al arrastre de los insecticidas por el agua de los ríos, es posible que algún método de control biológico del vector comporte la disminución de la reproducción de las moscas y la transmisión de la parasitosis.

Dirofilaría ¡mmitís

Varias Alarias transmitidas por los mosquitos infectan a perros, gatos, mapaches y linces en la naturaleza y, en ocasiones, al ser humano. *Dirofllaria immitis,* el **gusano del corazón del perro,** es notorio por formar una bola con consecuencias mortales en el corazón de los perros. Este nematodo puede infectar también al ser humano, produciendo un nodulo subcutáneo o una **lesión numular** en el pulmón. Sólo muy rara vez se han encontrado esos gusanos en el corazón humano.

La lesión numular en el pulmón plantea un problema diagnóstico tanto al radiólogo como al cirujano ya que remeda un tumor maligno que ha de ser eliminado por vía quirúrgica. No obstante, ninguna de las pruebas de laboratorio disponibles en la actualidad puede proporcionar un diagnóstico

exacto de **dirofilariosis.** La eosinofilia periférica es rara y las características radiográficas resultan insuficientes para distinguir entre dirofilariosis pulmonar y carcinoma broncógeno. Las pruebas serológicas no son suficientemente específicas o sensibles como para evitar la intervención quirúrgica. El diagnóstico definitivo se establece cuando se examina al microscopio la muestra quirúrgica, lo que revela las típicas secciones transversales del parásito.

La transmisión de las infecciones por filarías se puede controlar mediante la lucha contra los mosquitos y el uso profiláctico del fármaco ivermectina en los perros.

Dracunculus medinensis

El nombre *D. medinensis* significa «pequeño dragón de Medina». Se trata de una infección muy antigua, que según algunos autores correspondería a la «serpiente fabricada» descrita por Moisés durante el paso de los israelitas por el mar Rojo.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

D. *medinensis* no es una filaría sino un nematodo tisular con importancia médica en muchas partes del mundo. Estos gusanos tienen un ciclo vital muy simple que requiere agua dulce y un microcrustáceo **(copépodo)** del género *Cyclops* (figura 84-18). Cuando los copépodos que albergan larvas de D. *medinensis* son ingeridos con el agua por el ser humano y por otros mamíferos, la infección comienza con la liberación de las larvas en el estómago. Las larvas atraviesan la pared del tubo digestivo y migran al espacio retroperitoneal, donde maduran. No son microfilarias y no aparecen en la sangre ni en otros tejidos. Los machos y las hembras adultos copulan en el retroperitoneo y las hembras fecundadas emigran después a los tejidos subcutáneos, generalmente de las extremidades. La presencia de la hembra gestante da lugar a la formación de una vesícula en el tejido anfitrión que acaba por ulcerarse. Una vez formada por completo la úlcera, el gusano empuja un asa de útero a través de ella. En contacto con el agua libera las larvas. Las larvas son ingeridas después por los copépodos de agua dulce y se convierten en infecciosas para las personas o los animales que consumen agua contaminada por el microcrustáceo *Cyclops.*

EPIDEMIOLOGÍA

D. medinensis se encuentra en muchas partes de Asia y África ecuatorial y se estima que unos diez millones de personas están infectadas. Los reservorios incluyen perros y muchos otros animales de pelo, que entran en contacto con el agua dulce contaminada por copépodos infecciosos.

Las infecciones en el ser humano se deben en general a la ingestión de agua de los llamados pozos de escalones, donde los individuos permanecen de pie o se bañan, momento en que la hembra del gusano descarga larvas desde las lesiones de brazos, piernas, pies y tobillos, para infectar a los copépodos presentes en el agua. Los estanques y embalses actúan a veces como fuentes de infección cuando las personas beben agua.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los síntomas de la infección no suelen aparecer hasta que la hembra grávida crea la vesícula y la úlcera en la piel para liberar las larvas. Eso suele ocurrir 1 año después de la exposición inicial. En la zona de la úlcera existen eritema y dolor, así como signos de reacción alérgica frente al parásito. También son posibles la formación de abscesos y la infección bacteriana secundaria, las cuales aumentan la destrucción tisular y la reacción inflamatoria, con dolor intenso y necrosis cutánea.

Si el gusano se rompe al intentar extraerlo, aumenta la reacción tóxica, mientras que si muere y se calcifica puede dar lugar a la formación de nodulos y a la aparición de una reacción alérgica. Cuando la hembra gestante ha descargado todas sus larvas, puede retraerse hacia tejidos más profundos, donde experimenta reabsorción gradual o simplemente es expulsada al exterior.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico se basa en la observación de la úlcera típica, que se introduce en agua para poder recuperar las larvas. En ocasiones, el examen radiológico revela la presencia de gusanos en varias partes del organismo.

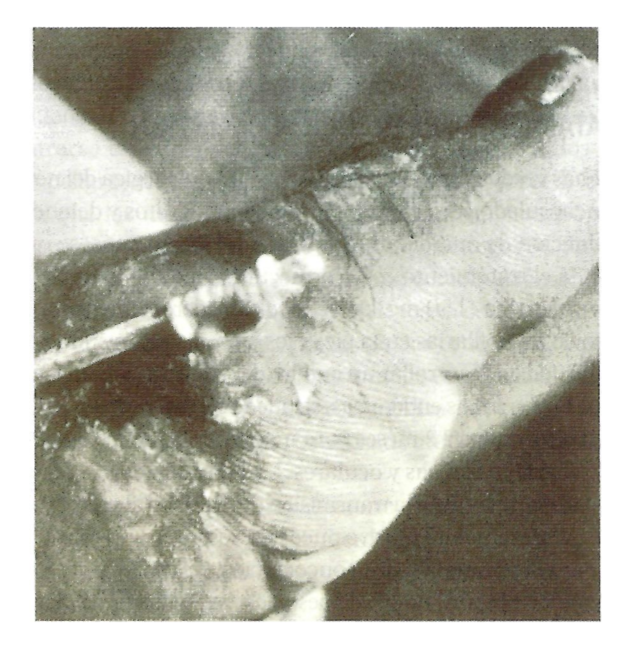


FIGURA 84-19. Extracción de un gusano de *D. medinensis* adulto a través de la úlcera, enrollándolo lentamente alrededor de un palito. (Tomado de Binford CH, Conner DH: *Pathology of tropical and extraordinary diseases.* Washington, 1976, Armed Forces Institute of Pathology.)

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El antiguo método de enrollar lentamente el gusano sobre un palito se emplea todavía en muchas zonas endémicas (figura 84-19). La extirpación quirúrgica ofrece un procedimiento práctico y fiable. No se dispone de ningún indicio acerca de un efecto directo de los fármacos quimioterápicos frente a D. *medinensís*, aunque algunos bencimidazoles pueden ejercer un efecto antiinflamatorio y eliminar el parásito o facilitar su extirpación quirúrgica. El tratamiento con mebendazol se ha asociado a una migración aberrante de los gusanos, haciendo aumentar la probabilidad de que se dirijan a localizaciones anatómicas diferentes de las extremidades inferiores.

La formación sobre el ciclo vital del gusano y para evitar el contacto con agua contaminada por *Cyclops* es muy importante. Es esencial prohibir el baño y el lavado de ropa en los pozos. En las zonas endémicas se debe hervir el agua antes de consumirla. También son útiles el tratamiento químico del agua y el uso de peces depredadores de los copépodos. El diagnóstico y el tratamiento inmediatos de los pacientes infectados limitan, igualmente, la transmisión. Estas medidas preventivas se han incorporado en un plan global para eliminar la dracunculosis.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un niño de 10 años es llevado a consulta por su padre por retortijones abdominales, náuseas y diarrea leve de aproximadamente 2 semanas de evolución. El día anterior a la exploración, el niño comentó a sus padres que había visto un gusano muy grande en la deposición. Tiró de la cisterna antes de que los padres pudieran ver el parásito. La exploración física no mostró hallazgos significativos. El niño no presentaba fiebre, tos ni exantema, tampoco refería prurito anal. Además, carecía de antecedentes de viajes relevantes desde el punto de vista epidemiológico. El examen de una muestra de las heces permitió llevara cabo el diagnóstico.

1. ¿Qué parásitos del intestino humano son los nematodos?
2. ¿Qué nematodo es probable que esté implicado en este caso? ¿Qué microorganismos se pueden encontrar en las heces?
3. ¿Cuál es el mecanismo de adquisición más frecuente de este parásito?
4. ¿Experimenta este paciente riesgo de autoinfección?
5. Describa el ciclo vital del parásito.
6. ¿Puede causar este parásito síntomas extraintestinales? ¿Qué otros órganos podría invadir y qué factores podrían estimular la invasión extraintestinal?

Bibliografía

Cairncross S, Muller R, Zagaria N: Dracunculiasis (Guinea worm disease) and the eradication initiative, *Clin Microbiol Rev* 15:223-246,2002.

Despommier D: Toxocariosis: Clinical aspects, epidemiology, medical ecology and molecular aspects, *Clin Microbiol Rev* 16:265-272,2003.

García LS, editor: *Diagnostic medical parasitology*, ed 4, Washington, 2001, ASM Press.

Hall LR, Pearlman E: Pathogenesis of onchocercal keratitis (RiverBlindness), *Clin Microbiol Rev* 12:445-453, 1999.

Keiser PB, Nutman TB: *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population, *Clin Microbiol Rev* 17:208-217, 2004.

Strickland GT, editor: *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*, Philadelphia, 2000, WB Saunders.



Trematodos

Los tremátodos **(parásitos)** forman parte del tipo *Platyhelminthes* y, en general, son gusanos planos carnosos filiformes. Suelen estar dotados de dos ventosas musculares: una ventosa oral, que representa el comienzo de un aparato digestivo incompleto, y otra ventral, que representa simplemente un órgano de adherencia. El aparato digestivo consiste en tubos laterales que no se unen sino que forman una abertura de excreción. La mayoría de los tremátodos son **hermafroditas,** con órganos reproductores tanto masculinos como femeninos en un mismo individuo. Los esquistosomas constituyen la única excepción: tienen cuerpos cilindricos (como los nematodos) y existen gusanos machos y hembras.

Todos los tremátodos requieren anfitriones intermedios para completar el ciclo vital y, sin excepciones, los primeros anfitriones intermedios son moluscos (caracoles y almejas). En esos anfitriones tiene lugar un ciclo de reproducción asexual, que representa un tipo de propagación de las células germinales. Algunos tremátodos necesitan varios anfitriones intermedios secundarios antes de alcanzar el anfitrión final y transformarse en parásitos adultos. Esa variación se explica en los apartados de las especies individuales.

Los huevos de los tremátodos están equipados con una tapadera en la parte superior de la cascara, llamada **opérculo,** que se abre para permitir la salida de la larva en busca del anfitrión caracol apropiado. Los huevos de los esquistosomas no tienen opérculo sino que la cascara del huevo se rompe para liberar la larva. La tabla 85-1 resume las características de los principales tremátodos de importancia médica.

Fasciolopsís buski

Se conocen varios tremátodos intestinales, entre ellos *Fasciolopsís buski, Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogawai, Echinostoma ilocanum* y *Gastrodiscoides hominis. Fasciolopsís buski* es el trematodo intestinal más grande, frecuente y de importancia médica. Los demás son semejantes a *Fasciolopsís buski* en muchos aspectos (epidemiología, enfermedades clínicas, tratamiento) y no se describen en este capítulo. A pesar de todo, tiene importancia que los médicos conozcan la relación que existe entre las distintas clases de tremátodos.

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Este trematodo intestinal de gran tamaño tiene un ciclo vital típico (figura 85-1). El hombre ingiere la larva enquistada **(metacercaria)** al pelar con los dientes la cascara de plantas acuáticas (p. ej., nueces de agua). Las metacercarias se separan de la cascara y son deglutidas para transformarse en tremátodos inmaduros en el interior del duodeno. El parásito se adhiere a la mucosa del intestino delgado a través de dos ventosas musculares, se transforma en un individuo adulto y se autofecunda. La producción de huevos comienza 3 meses después del contagio inicial. Los huevos con opérculo pasan al agua con las heces, se abre el opérculo en la parte superior de la cascara y se libera la fase larvaria capaz de nadar libremente **(miracidio).** Las glándulas del extremo anterior puntiagudo del miracidio secretan sustancias líticas que permiten la penetración de los tejidos blandos de los caracoles. Una vez en el tejido del caracol, el miracidio atraviesa una serie de fases con propagación asexual de las células germinales. La fase final en el caracol **(cercaría)** es una forma capaz de nadar libremente, enquistarse en la vegetación acuática cuando sale al exterior del anfitrión y convertirse en metacercaria, la cual constituye la forma infecciosa del parásito.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de *F. buski* depende de la del caracol anfitrión y el parásito se encuentra sólo en China, Vietnam, Tailandia, ciertas zonas de Indonesia, Malasia e India. Los cerdos, perros y conejos actúan como reservónos en esas áreas endémicas.

TABLA 85-1. Tremátodos de importancia médica

Trematodo	Nombre común	Anfitrión intermedio	Vector biológico	Anfitrión reservorio
Fasciolopsis buski	Duela intestinal gigante	Caracol	Plantas acuáticas (p. ej., nueces de agua)	Cerdos, perros, conejos, seres humanos
Fasciola hepática	Duela hepática de la oveja	Caracol	Plantas acuáticas (p. ej., berros)	Ovejas, vacas, ser humano
Opisthorchis (Clonorchis) sinensis	Duela hepática china	Caracol, peces de agua dulce	Pescado crudo	Perros, gatos, ser humano
Paragonimus westermani	Duela pulmonar	Caracol, cangrejos o gambas de agua dulce	Cangrejos y gambas crudos	Cerdos, monos, ser humano
Género *Schistosoma*	Duela sanguínea	Caracol	Ninguno	Primates, roedores, animales de compañía, ganado, ser humano

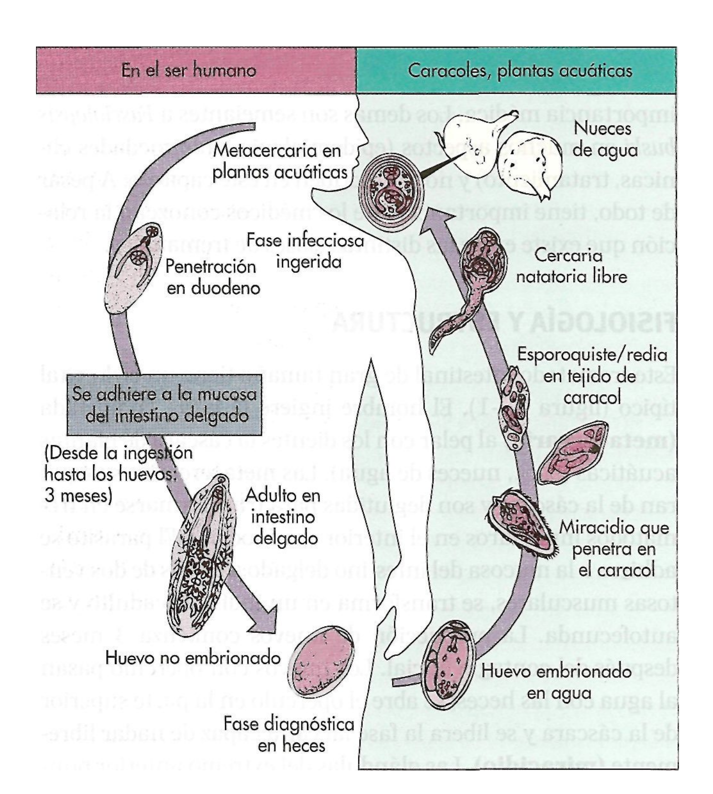


FIGURA 85-1. Ciclo vital de *Fasciolopsis buski* (duela intestinal gigante).

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La sintomatología de la infección por *F. buski* guarda relación directa con la carga de gusanos en el intestino delgado. La adherencia de los tremátodos a la pared intestinal puede producir inflamación, formación de úlceras y hemorragia. Las infecciones graves provocan molestias abdominales semejantes a las de una úlcera duodenal, así como diarrea. Las deposiciones pueden ser profusas, resulta común un síndrome de hipoabsorción semejante al de la giardiosis, y cabe la posibilidad de obstrucción intestinal. También existe eosinofilia marcada. Aunque sólo en raras ocasiones, la infección puede conducir a la muerte.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El examen de heces revela los huevos grandes dorados y teñidos de bilis, con un opérculo en la parte superior. El tamaño y el aspecto de los huevos de *F. buski* son semejantes a los del trematodo del hígado *Fasciola hepática*, y habitualmente no se puede diferenciar entre sí. Rara vez se encuentran parásitos adultos de gran longitud (aproximadamente 1,5x3 cm), en las muestras fecales ni en las muestras obtenidas durante una intervención quirúrgica.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es pracicuantel y como alternativa se emplea niclosamida. La formación acerca de los riesgos asociados a las plantas acuáticas (sobre todo las nueces de agua), las condiciones sanitarias correctas y el control de las heces procedentes del ser humano reducirán la incidencia de la enfermedad. Además, es posible eliminar la población de caracoles mediante moluscocidas. Los casos de infección se deben tratar en una fase precoz con el fin de minimizar la transmisión. El control de los reservónos comporta, igualmente, la disminución de la transmisión del gusano.

Fasciola hepática

Se conocen varios tremátodos hepáticos, entre los que figuran *Fasciola hepática, Opisthorchis sinensis, Opisthorchis felineus* y *Dicrocoelium dendriticum.* En el presente capítulo tan sólo se tratarán F. *hepática* y *O. sinensis,* aunque a veces se encuentran huevos de otros tremátodos en las heces de pacientes de otras áreas geográficas.

IOLOGIA Y ESTRUCTURA

Conocida comúnmente como **duela hepática de la oveja,** F. *hepática* es un parásito de los herbívoros (en particular ove-

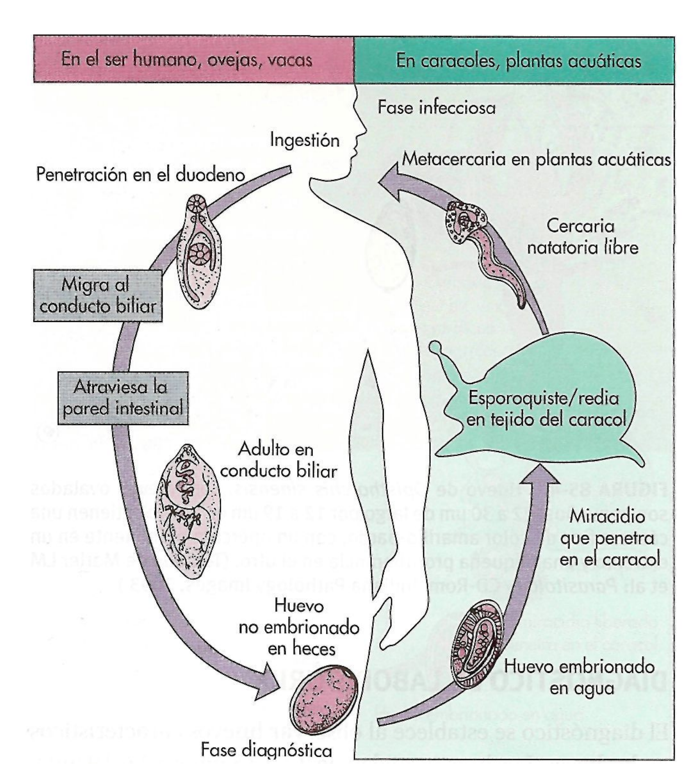


FIGURA 85-2. Ciclo vital de *Fasciola hepática* (duela hepática de la oveja).

jas y vacas) y del ser humano. Su ciclo vital (figura 85-2) es parecido al de *Fasciolopsis buski*, y la infección en el ser humano se debe a la ingestión de berros que albergan las metacercarias enquistadas. Las larvas emigran después a través de la pared duodenal, atraviesan la cavidad peritoneal, penetran en la cápsula del hígado, pasan a través del parénquima hepático y entran en los conductos biliares para convertirse en gusanos adultos. Aproximadamente 3 o 4 meses después del contagio, los trematodos adultos comienzan a producir huevos operculados de aspecto idéntico a los de F. *buski* en el examen de heces.

EPIDEMIOLOGÍA

Se han descrito infecciones en zonas con ganadería ovina de todo el mundo en las que vive el caracol que actúa como anfitrión intermediario, entre las que cabe citar la antigua Unión Soviética, Japón, Egipto y muchos países hispanoamericanos. Los brotes epidémicos guardan relación directa con el consumo de berros contaminados en zonas donde existen herbívoros infectados. La infección humana es infrecuente en EE.UU., pero se han descrito varios casos bien documentados en viajeros procedentes de áreas endémicas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La migración de las larvas a través del hígado produce irritación del órgano, con hipersensibilidad y hepatomegalia. De modo habitual se observan dolor en el cuadrante superior derecho, escalofríos y fiebre con eosinofilia marcada. Cuando los gusanos se establecen en los conductos biliares, la irritación mecánica y las secreciones tóxicas producen hepatitis, hiperplasia del epitelio y obstrucción biliar. Algunos parásitos atraviesan las áreas erosionadas de los conductos e invaden el hígado para producir focos necróticos conocidos como «carcoma hepática». En las infecciones graves es posible la invasión secundaria por bacterias y resulta común la cirrosis portal.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen de heces demuestra la presencia de huevos operculados indistinguibles de los de F. *buski*. La falta de identificación exacta plantea un problema terapéutico puesto que el tratamiento no es igual para los dos parásitos. Mientras que F. *buski* responde a pracicuantel, F. *hepática* es resistente. El estudio de la bilis del paciente permite distinguir entre los dos parásitos; los huevos de *Fasciola hepática* están también presentes en la bilis, mientras que los de F. *buski* sólo se encuentran en el intestino delgado. Es posible encontrar huevos en las muestras de heces de personas que han ingerido hígado de oveja o de vaca infectado. Este resultado falso positivo queda aclarado al repetir el examen después de indicar al paciente que no ingiera hígado durante unos días.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

En contraste con F. *buski, F. hepática* responde poco a pracicuantel. Se ha mostrado efectivo el tratamiento con bitionol o con un derivado de bencimidazol, triclabendazol. Las medidas preventivas son semejantes a las empleadas para F. *buski*, sobre todo evitar la ingestión de berros y otras plantas acuáticas crudas en áreas frecuentadas por ovejas y vacas.

Opisthorchís sinensis

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Este trematodo, conocido también como *Clonorchis sinensis* en la literatura antigua, se denomina comúnmente **duela hepática china.** La figura 85-3 refleja su ciclo vital, en el que participan dos anfitriones intermediarios. El ciclo de *O. sinensis* difiere de otros trematodos en que los huevos son ingeridos por el caracol y la reproducción comienza en los tejidos blandos del molusco. El parásito requiere también un segundo anfitrión, los peces de agua dulce, donde las cercarías se enquistan y transforman en metacercarias infecciosas. Cuando un individuo ingiere peces de agua dulce crudos que albergan metacercarias, los trematodos se desarrollan primero en el duodeno y después emigran a los conductos biliares, donde se convierten en parásitos adultos. El trematodo

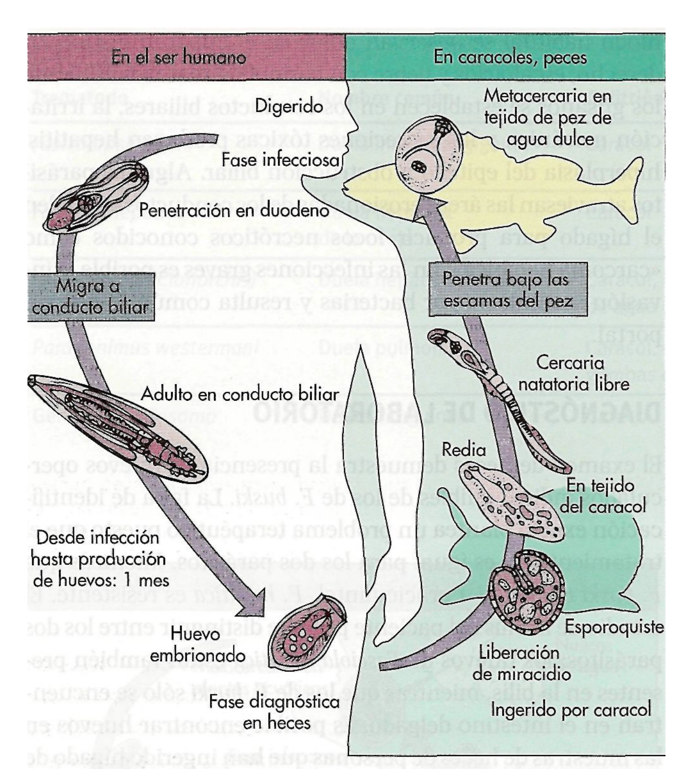


FIGURA 85-3. Ciclo vital de *Opisthorchis slnensis* (duela hepática china).

adulto experimenta autofecundación y comienza a producir huevos. *Opisthorchis sinensis* puede sobrevivir en las vías biliares hasta 50 años y producir aproximadamente 2000 huevos diarios. Esos huevos se eliminan con las heces y son ingeridos por caracoles, con lo que se reinicia el ciclo.

O. sinensis se distribuye por China, Japón, Corea y Vietnam, y se estima que infecta a unos 19 millones de personas. La infección es una de las más frecuentes entre los refugiados asiáticos y está causada por el consumo de peces de agua dulce crudos, en escabeche, ahumados o secos, que albergan metacercarias viables. Los perros, los gatos y los mamíferos que se alimentan de peces actúan también como reservónos.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

La infección humana suele ser leve y asintomática. La infestación grave con muchos tremátodos en los conductos biliares provoca fiebre, diarrea, dolor epigástrico, hepatomegalia, anorexia y a veces ictericia. Es posible que provoque la obstrucción de las vías biliares y la infección crónica puede conducir al desarrollo de un adenocarcinoma de los conductos biliares. La invasión de la vesícula biliar provoca a veces colecistitis, colelitiosis y alteración de la función hepática, así como abscesos en el hígado.



FIGURA 85-4. Huevo de *Opisthorchis sinensis.* Los huevos ovalados son pequeños (22 a 30 um de largo por 12 a 19 um de ancho) y tienen una cascara fina de color amarillo-pardo, con un opérculo prominente en un extremo y una pequeña protuberancia en el otro. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico se establece al observar huevos característicos en las heces. Los huevos miden de 27 a 35 mm x 12 a 19 mm y se caracterizan por la presencia de un opérculo bien definido con una zona prominente y una diminuta protuberancia en el polo posterior (abopercular) (figura 85-4). En las infecciones leves puede ser necesario repetir los exámenes de heces o realizar un aspirado duodenal. La infección sintomática aguda suele cursar con eosinofilia y aumento de la fosfatasa alcalina sérica. Los procedimientos radiológicos pueden detectar alteraciones de las vías biliares.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es pracicuantel. La prevención consiste en evitar el consumo de pescado crudo y aplicar medidas higiénicas adecuadas, entre ellas la eliminación correcta de las heces de las personas, los perros y los gatos en lugares protegidos, de forma que no puedan contaminar las aguas que contienen caracoles y peces que actúan como anfitriones intermedios.

Paragonimus westermani

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Paragonimus westermani, conocido comúnmente como **duela pulmonar,** es una de las especies del género *Paragonimus* que infecta al ser humano y a muchos animales. La figura 85-5 muestra el ciclo vital desde el estadio de huevo al caracol y a la metacercaria infecciosa. La fase infecciosa se desarrolla en un segundo anfitrión intermedio, en los músculos y el intestino de cangrejos y gambas de agua dulce. Una vez dentro del

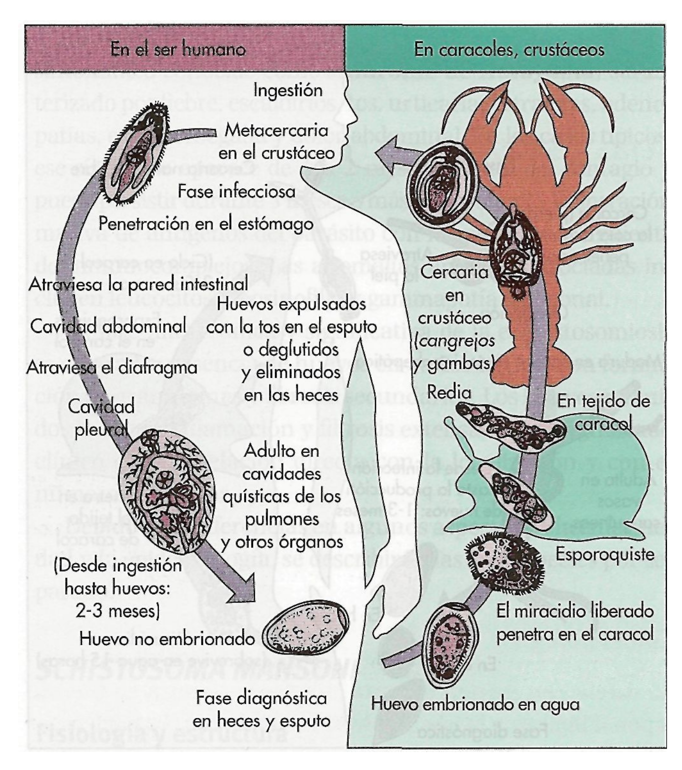


FIGURA 85-5. Ciclo vital de *Paragonimus westermani* (duela pulmonar oriental).

individuo que ha ingerido carne infectada, las larvas nacen en el estómago y migran a través de la pared intestinal, la cavidad abdominal, el diafragma y por último la cavidad pleural. Los gusanos adultos residen en los pulmones y producen huevos, que son liberados a través de los bronquiolos rotos y aparecen en el esputo y, tras ser deglutidos, en las heces.

EPIDEMIOLOGÍA

La **paragonimiosis** existe en muchas regiones de Asia, África, India e Hispanoamérica. Puede observarse en refugiados procedentes del sudeste asiático. Su prevalencia guarda relación directa con el consumo de cangrejos y gambas de agua dulce crudos. Se estima que esta duela pulmonar infecta a unos 3 millones de individuos. Hasta el 1% de todos los inmigrantes indochinos de EE.UU. están infectados por P. *westermani.* Actúan como reservorios una amplia variedad de animales en las regiones costeras (p. ej., jabalíes, cerdos y monos), y algunas infecciones humanas se deben a la ingestión de carne infectada con larvas migratorias. En EE.UU., la enfermedad endémica se suele deber a una especie relacionada, *Paragonimus kellicotti,* que se encuentra en cangrejos y gambas del este y el medio oeste.

Las manifestaciones clínicas de la paragonimiosis se pueden deber a la migración de las larvas por los tejidos o a los parásitos adultos residentes en los pulmones o en otros órganos ectópicos. El comienzo de la enfermedad coincide con la migración de las larvas y se caracteriza por fiebre, escalofríos y eosinofilia marcada. Los tremátodos adultos de los pulmones producen primero una reacción inflamatoria con fiebre, tos y expectoración. Conforme progresa la destrucción del tejido pulmonar se forma una cavidad alrededor de los gusanos, el esputo contiene sangre y huevos (expectoración herrumbrosa) y el paciente experimenta dolor torácico grave. Pueden existir disnea, bronquitis crónica, bronquiectasias y derrame pleural. La infección crónica conduce a fibrosis pulmonar. La localización de las larvas, los adultos y los huevos en sitios ectópicos puede provocar síntomas clínicos intensos que dependen de la zona orgánica afectada. La migración de las larvas puede originar invasión de la médula espinal y el cerebro, con un cuadro neurológico grave (alteraciones visuales, paresias y convulsiones) conocido como paragonimiosis cerebral. La migración y la infección pueden afectar también los tejidos subcutáneos, la cavidad abdominal y el hígado.



FIGURA 85-6. Huevo de *Paragonimus westermani.* Estos huevos ovalados grandes (80 a 120 mm de largo por 45 a 70 mm de ancho) tienen una cascara gruesa de color amarillo pardo y un opérculo bien definido. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen del esputo y las heces muestra los huevos operculados de color dorado-pardo (figura 85-6). Si existe derrame pleural, debe examinarse en busca de huevos. Las radiografías de tórax revelan, a menudo, la presencia de infiltrados, quistes nodulares y derrame pleural. Es frecuente la eosinofilia marcada. En los laboratorios de referencia se dispone de pruebas serológicas que pueden ser útiles sobre todo en los casos de afectación extrapulmonar (p. ej., sistema nervioso central).

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es pracicuantel y como alternativa se emplea bitionol. La formación acerca del riesgo asociado al

consumo de cangrejos y gambas de agua dulce crudos, así como de carne de animales criados en áreas endémicas, reviste una gran importancia. La preparación de los cangrejos y gambas en escabeche o mediante maceración en vino no destruye las metacercarias infecciosas. Las condiciones sanitarias apropiadas y el control de las heces humanas son esenciales.

Esquistosomas

La esquistosomiosis es una parasitosis importante en las áreas tropicales, que afecta a unos 200 millones de personas en todo el mundo. Los esquistosomas que producen con más frecuencia infección en el ser humano son *Schistosoma mansoni, S. japonicum* y *S. haematobium.* Los tres causan la enfermedad conocida como **esquistosomiosis,** y también como **bilharciosis** o **«fiebre de los caracoles».** Como se dijo en la introducción de este capítulo, los esquistosomas difieren de otros tremátodos en que no son hermafroditas (existen individuos machos y hembras) y en que sus huevos no tienen opérculos. Además, son parásitos intravasculares obligados, que no se encuentran en cavidades, conductos ni otros tejidos. La forma infecciosa es la **cercaría** liberada por los caracoles y es capaz de atravesar la piel intacta, que se diferencia de los otros tremátodos en que no se ingiere con las plantas, peces ni crustáceos.

La figura 85-7 muestra el ciclo vital de los diferentes esquistosomas. Comienza con la cercaría ciliada, que nada en el agua dulce y atraviesa la piel intacta, penetra en la circulación y madura en los vasos portales intrahepáticos *(S. mansorá* y *S. japonicum)* o en los plexos y las venas de la vejiga, la próstata, el recto y el útero *(S. haematobium).* La hembra adulta tiene un cuerpo cilindrico fino y largo, mientras que el macho es más corto y de forma aplanada, aunque puede parecer cilindrico. El aspecto cilindrico se debe a los pliegues en los lados del cuerpo que producen un surco, el canal ginecóforo, donde reside la hembra para ser fecundada. Ambos sexos poseen ventosas orales y ventrales y un aparato digestivo incompleto, típico de los tremátodos.

Durante el desarrollo en la circulación portal, los parásitos elaboran una defensa notable frente al ataque del organismo anfitrión. Se recubren de sustancia que el anfitrión reconoce como propia; en consecuencia, existe poca respuesta protectora frente a la presencia de los gusanos en los vasos sanguíneos. Ese mecanismo defensivo explica el carácter crónico de las infecciones, que pueden durar de 20 a 30 o más años.

Tras el desarrollo en la circulación portal, los machos y las hembras adultos se emparejan y emigran a sus residencias finales, donde comienzan la fecundación y la producción de huevos. *S. mansoni* y *S. japonicum* se encuentran en las venas mesentéricas y producen la esquistosomiosis intestinal; *S. haematobium* reside en las venas alrededor de la vejiga urinaria y

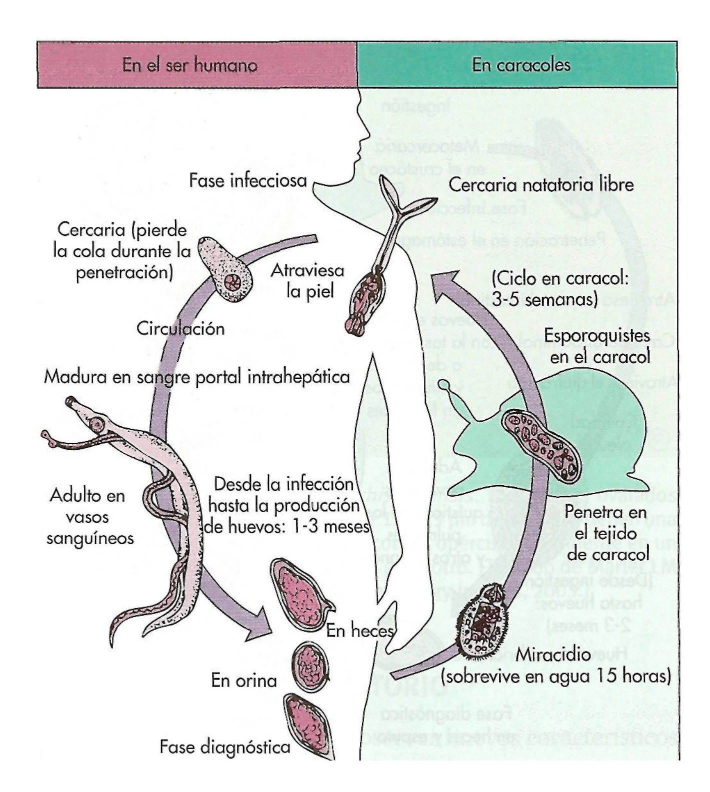


FIGURA 85-7. Ciclo vital de los esquistosomas.

causa la esquistosomiosis vesical. Cuando alcanzan las vénulas submucosas de sus localizaciones respectivas, las hembras comienzan la puesta de huevos, que puede continuar a una tasa de 300 a 3.000 huevos diarios durante 4 a 35 años. Aunque la respuesta inflamatoria del anfitrión frente a los parásitos adultos es mínima, los huevos provocan inflamación intensa, con infiltrados de células mononucleares y polinucleares y formación de microabscesos. Además, las larvas existentes dentro de los huevos producen enzimas que contribuyen a la destrucción tisular, y permiten que los huevos pasen a través de la mucosa hasta la luz del intestino y la vejiga, desde donde son expulsados hacia el exterior con las heces y la orina, respectivamente.

Los huevos hacen eclosión con rapidez al contacto con agua dulce con el propósito de liberar **miracidios** móviles. Los miracidios invaden después el caracol que actúa como anfitrión, donde se transforman en miles de cercarías infecciosas. Las cercarías, capaces de nadar libremente, son liberadas en el agua, desde donde pueden infectar inmediatamente al ser humano y otros mamíferos.

La infección por las tres especies de esquistosomas humanos es semejante, en el sentido de que el cuadro clínico se debe sobre todo a la respuesta inmune del organismo anfitrión frente a los huevos. Sin embargo, los primeros signos y síntomas están causados por la penetración de las cercarías a través de la piel. La hipersensibilidad inmediata y tardía frente a los antígenos del parásito provoca un exantema cutáneo papuloso muypruriginoso.

El comienzo de la puesta de huevos conduce a un complejo sintomático conocido como **síndrome de Katayama,** caracterizado por fiebre, escalofríos, tos, urticaria, artralgias, adenopatías, esplenomegalia y dolor abdominal. En los casos típicos, ese síndrome aparece de 1 a 2 meses después del contagio y puede persistir durante 3 meses o más. Se atribuye a la liberación masiva de antígenos del parásito con formación consiguiente de inmunocomplejos. Las anomalías analíticas asociadas incluyen leucocitosis, eosinofilia y gammapatía policlonal.

La fase más crónica y significativa de la esquistosomiosis se debe a la presencia de huevos en varios tejidos, con formación de granulomas y fibrosis secundarios. Los huevos retenidos inducen inflamación y fibrosis extensas, cuyo significado clínico guarda relación directa con la localización y con el número de huevos.

Debido a las diferencias en algunos aspectos de la enfermedad y la epidemiología, se describirán las tres especies por separado.

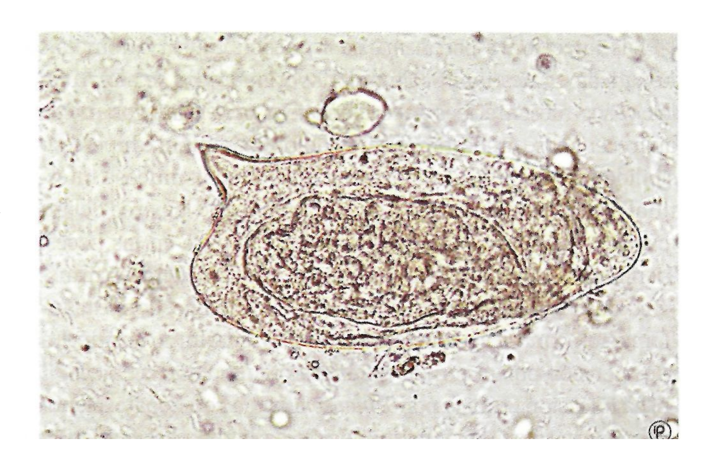


FIGURA 85-8. Huevo de *Schistosoma mansoni.* Estos huevos miden 115 a 175 mm de largo y 45 a 70 mm de ancho, contienen un miracidio y están rodeados por una cascara fina con una espina lateral prominente. (Tomado de Marler tM et al: *Parasitólogo* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

SCHISTOSOMA MANSONI

Fisiología y estructura

S. mansoni suele residir en las ramas pequeñas de la vena mesentérica inferior, cerca del colon distal. Las especies del género *Schistosoma* se pueden diferenciar por la morfología característica de sus huevos (figuras 85-8 a 85-10). Los de *S. mansoni* son ovalados, presentan una espina lateral aguzada y miden 115 a 175 umx 45 a 70 um (véase figura 85-8).



FIGURA 85-9. Huevo de *Schistosoma japonicum.* Estos huevos son más pequeños que los de *S. mansoni* (70 a 100 mm de largo por 55 a 65 mm de ancho) y tienen una espina apenas visible. (Tomado de Marler tM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

Epidemiología

La distribución geográfica de las diversas especies de *Schistosoma* depende de la disponibilidad de un caracol que actúe como anfitrión apropiado. *Sohístosoma mansoni* es la especie más diseminada y tiene carácter endémico en África, Arabia Saudí y Madagascar, al igual que en el hemisferio oriental, sobre todo en Brasil, Surinam, Venezuela, ciertas zonas de las Antillas y Puerto Rico. En EE.UU. se encuentran casos procedentes de estas regiones. En todas estas áreas existen también reservónos, fundamentalmente primates, marsupiales y roedores. La esquistosomiosis se puede considerar una enfermedad del progreso económico: los proyectos de regadíos masivos en áreas desérticas y tropicales han provocado dispersión de las personas y los caracoles infectados hacia zonas previamente no afectadas.



FIGURA 85-10. Huevo de *Schistosoma haematobium.* Estos huevos tienen un tamaño semejante a los de *S. mansoni,* pero se diferencian de ellos por la presencia de una espina terminal. (Tomado de Marler tM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

Enfermedades clínicas

Como ya se ha dicho, la penetración de las cercarías a través de la piel intacta puede causar una dermatitis con reacción alérgica, prurito y edema. La presencia de gusanos en los pulmones suele causar tos, y cuando los parásitos llegan al hígado pueden inducir hepatitis.

Las infecciones por *S. mansoni* pueden causar anomalías hepáticas e intestinales. Cuando los tremátodos se alojan en los vasos mesentéricos y comienzan a poner huevos puede aparecer fiebre, malestar general, dolor abdominal e hipersensibilidad del hígado. El depósito de huevos en la mucosa intestinal produce inflamación y engrosamiento de la pared del intestino, con dolor abdominal, diarrea y sangre en las heces. Tiene importancia reseñar que los huevos pueden ser transportados a través de la vena porta hasta el hígado, donde la inflamación conduce a fibrosis periportal y, en último término, a hipertensión portal con las manifestaciones clínicas típicas.

La infección crónica por *S. mansoni* cursa con hepatosplenomegalia espectacular y acumulación de líquido ascítico en la cavidad peritoneal. En el examen macroscópico, el hígado aparece tachonado de granulomas (seudotuberculomas). Aunque los huevos de *S. mansoni* se localizan sobre todo en el intestino, pueden aparecer también en la médula espinal, los pulmones y otros sitios. En todas esas zonas provocan un proceso fibroso semejante. La presencia de huevos en la médula espinal y el cerebro puede causar trastornos neurológicos graves. En la esquistosomiosis fatal por *S. mansoni*, la reacción fibrosa frente a los huevos existentes en el hígado envuelve a la vena porta de una capa gruesa visible a simple vista **(«fibrosis en tubo de arcilla»).**

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de esquistosomiosis se suele establecer mediante la visualización de los huevos característicos en las muestras fecales. El examen de este material revela la presencia de grandes huevos dorados con una espina lateral puntiaguda (véase figura 8 5-8). En caso de infección leve puede ser necesario utilizar técnicas de concentración. La biopsia rectal es útil también para visualizar las filas de huevos depositados por los gusanos en los vasos del recto. La cuantificación del número de huevos presentes en las heces tiene valor para estimar la gravedad de la infección y efectuar un seguimiento de la respuesta al tratamiento. Se dispone de pruebas serológicas, pero sólo suelen usarse para fines epidemiológicos. La reciente introducción de pruebas para las que se usan antígenos específicos de fase quizá permita distinguir entre enfermedad activa e inactiva y, por tanto, ofrezca mayor utilidad clínica.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es pracicuantel y como alternativa se emplea oxamniquina. El tratamiento antihelmíntico puede poner fin a la puesta de huevos, pero no modifica las lesiones causadas por los huevos ya depositados en los tejidos. La **dermatitis esquistosomiásica** y el síndrome de Katayama se pueden tratar con antihistamínicos y corticoides. Es esencial la formación sobre el ciclo vital de estos parásitos, así como el control de los caracoles con moluscocidas. La mejora de las condiciones sanitarias y el control de las heces del ser humano tienen gran importancia. Es posible que el tratamiento masivo resulte práctico algún día y cabe esperar que en el futuro se disponga de vacunas.

SCHISTOSOMA JAPÓN ICUM

.i

Fisiología y estructura

S. japonicum reside en las ramas de la vena mesentérica superior alrededor del intestino delgado y en los vasos mesentéricos inferiores. Los huevos son más pequeños, casi esféricos y poseen una espina diminuta (véase figura 85-9). Se producen en mayor número que los de *S. mansoni* y *S. haematobium*. Debido a su tamaño, forma y número, su diseminación por el cuerpo es más extensa (hígado, pulmones, cerebro) y la infección por unos pocos gusanos adultos de la especie *S. japonicum* puede ser más grave que la causada por un número semejante de parásitos de *S. mansoni o S. haematobium.*

Epidemiología

La **duela sanguínea oriental** sólo se encuentra en China. Japón, Filipinas y la isla Sulawesi en Indonesia. La epidemiología guarda relación directa con una amplia gama de reservorios, muchos de ellos animales domésticos (gatos, perros, vacas, caballos y cerdos).

Enfermedades clínicas

Las fases iniciales de la infección por *S. japonicum* son semejantes alas de *S. mansoni,* con dermatitis, reacciones alérgicas, fiebre y malestar general, seguidos por molestias abdominales y diarrea. El síndrome de Katayama, relacionado con el comienzo de la puesta de huevos, es más frecuente en la infección por *S. japonicum* que en la originada por *S. mansoni.* En la infección crónica por *S. japonicum* son comunes la afectación hepatoesplénica, la hipertensión portal, las hemorragias por varices esofágicas y la ascitis. También son frecuentes los granulomas hepáticos con aspecto de seudotuberculomas y la fibrosis en tubo de arcilla descrita para *S. mansoni.*

S. japonicum afecta con frecuencia las estructuras cerebrales cuando los huevos llegan al cerebro y se desarrollan granulomas alrededor de ellos. Las manifestaciones neurológicas incluyen letargía, trastornos del habla, defectos visuales y convulsiones.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de las heces muestra los pequeños huevos dorados con espinas diminutas; la biopsia rectal suele ser igualmente reveladora. Se dispone de pruebas serológicas.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es pracicuantel. La prevención y el control se basan en medidas semejantes a las descritas para

S. mansoni, sobre todo la formación de los habitantes de áreas endémicas sobre purificación del agua, las condiciones higiénicas y el control de las heces humanas. La lucha contra *S. japonlcum* debe incluir también la amplia gama de reservónos y tener en cuenta a los individuos que trabajan en arrozales y regadíos donde existen caracoles infectados. El tratamiento masivo puede tener utilidad y es posible que algún día se disponga de vacunas.

SCHISTOSOMA HAEMATOBIUM

Fisiología y estructura

Tras su desarrollo en el hígado, estos parásitos sanguíneos migran a los plexos venosos de la vejiga, la próstata y el útero, en ocasiones a la circulación portal y rara vez a otras vénulas.

Los huevos grandes con una espina terminal aguzada (véase figura 85-10) son depositados en la pared de la vejiga y a veces en el útero y la próstata. Los depositados en la pared vesical pueden acabar pasando a la orina.

Epidemiología

S. haematobium se distribuye a lo largo del valle del Nilo y en otras muchas partes de África, entre ellas las islas de la costa este. También existe en Asia Menor, Chipre, sur de Portugal e India. Los reservorios incluyen monos, papiones y chimpancés.

Enfermedades clínicas

Los estadios precoces de la infección por *S. haematobium* son semejantes a los causados por *S. mansoni* y *S. japonicum,* con dermatitis, reacciones alérgicas, fiebre y afectación del estado general. A diferencia de los otros dos esquistosomas, *S. haematobium* produce hematuria, disuria y polaquiuria como síntomas precoces. Es frecuente la bacteriuria. El depósito de huevos en las paredes vesicales puede acabar conduciendo a fibrosis con disminución de la capacidad de la vejiga y desarrollo de uropatía obstructiva.

La infección por gran número de parásitos de *S. haematobium* conduce muchas veces al desarrollo de un carcinoma de células epidermoides en la vejiga. Se considera que la causa principal de cáncer vesical en Egipto y otros países de África es la infección por *S. haematobium.* Los granulomas y las seudotuberculomas causados por *S. haematobium* en la vejiga se pueden localizar también en los pulmones. La fibrosis de los tejidos pulmonares a causa del depósito de huevos origina disnea, tos y hemoptisis.

Diagnóstico de laboratorio

El examen de muestras de orina revela los grandes huevos con una espina terminal. En ocasiones, tiene utilidad la biopsia vesical para establecer el diagnóstico. Los huevos de *S. haematobium* se pueden encontrar en las heces cuando los parásitos emigran a los vasos mesentéricos. También se dispone de pruebas serológicas.

Tratamiento, prevención y control

El fármaco de elección es pracicuantel. En la actualidad, los mejores métodos para controlar la enfermedad por *S. haematobium* son la formación, el tratamiento masivo y el desarrollo de una vacuna. Los problemas básicos de los proyectos de regadío (p. ej., la construcción de diques), la migración de las poblaciones humanas y los múltiples reservorios hacen muy difícil el control y la prevención.

DERMATITIS POR CERCARÍAS

Las cercanas de varios esquistosomas que no son propios del ser humano son capaces de atravesar la piel de los individuos y producir una dermatitis intensa **(«prurito del nadador»),** pero no pueden transformarse en gusanos adultos en el anfitrión humano. Los anfitriones naturales de esos esquistosomas son aves y otros animales que habitan en las orillas de lagos de agua dulce de todo el mundo y en algunas playas marinas. El prurito intenso y la urticaria causados por la penetración de la piel pueden conducir a infección bacteriana secundaria a las lesiones por rascado.

El tratamiento se basa en la administración oral de trimepracina y la aplicación tópica de fármacos antipruriginosos. Puede ser necesaria la administración de sedantes. El control es difícil debido a la migración de las aves y la transferencia de caracoles vivos de un lago a otro. Los moluscocidas, como el sulfato de cobre, han proporcionado cierta reducción de las poblaciones de caracoles. El secado inmediato de la piel después de salir del agua ejerce cierto efecto protector.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Hombre egipcio de 45 años de edad que es enviado para evaluación de un cuadro de hematuria y polaquiuria que duraba ya 2 meses. El paciente había vivido en Oriente Medio, pero durante el último año residió en EE.UU. Negó problemas renales o urológicos previos. La exploración física no mostró datos de interés. Una muestra de la porción media de la micción mostró hematuria macroscópica.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la hematuria en este paciente?
2. ¿Cuál es el agente etiológico del proceso urológico de este paciente?
3. ¿Cuáles son los factores de riesgo para esta infección?
4. ¿Cuáles son las principales complicaciones de esta infección?
5. ¿Cómo se trata esta enfermedad?

Bibliografía

Ash LR, Orihel TC: Intestinal helminths. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, ASM Press.

Connor DH et al, editors: *Pathology of infectious diseases,* vol II, Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.

García I.S. editor: *Diagnostic medical parasitología,* ed 4. Washington. 2001, ASM Press.

Markell EK, John DT, Krotoski WA, editors: *Markell and Voges' medical parasitology,* ed 8, Philadelphia, 1999, WB Saunders.

Strickland GT, editor: *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases,* Philadelphia, 2000, WB Saunders.



Los cuerpos de los cestodos, **tenias,** son planos y tienen aspecto de cinta, y sus cabezas están dotadas de órganos de fijación. La cabeza, o **escólice,** del gusano suele tener cuatro estructuras succionadoras musculares en forma de copa y una corona de ganchos. Una excepción es *Diphyllobotrium latían,* el cestodo del pescado, cuyo escólice está dotado de un par de largos surcos musculares laterales y carece de ganchos.

Los segmentos individuales de los cestodos reciben el nombre de **proglótides** y la cadena de proglótides conforma el llamado **estróbilo.**

Todos los cestodos son hermafroditas. Poseen órganos reproductores masculinos y femeninos en cada proglótide madura. Los huevos de la mayoría de cestodos no son operculados y contienen un **embrión que posee seis ganchos;** la excepción es D. *latum*, cuyos huevos no operculados son similares a los de los trematodos. Los cestodos carecen de aparato digestivo y el alimento se absorbe desde el intestino del organismo anfitrión a través de la blanda pared del gusano. La mayoría de los cestodos que se encuentran en el intestino humano tienen ciclos vitales complejos que implican a un anfitrión intermedio y, en algunos casos (cisticercosis, equinococosis, esparganosis), el anfitrión intermedio es el ser humano, que alberga los estados larvarios del gusano. La presencia de larvas extraintestinales puede revestir más importancia que la del gusano adulto confinado al intestino. Los cestodos que tienen mayor trascendencia en medicina se enumeran en la tabla 86-1.

Taenia solium

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Tras haber ingerido una persona carne de cerdo que contiene el estadio larvario llamado **cisticerco («gusano vesicular»),** la fijación del escólice con sus cuatro succionadores musculares y la corona de ganchos da inicio a la infección en el intestino delgado (figura 86-1). El gusano empieza a producir proglótides hasta desarrollar un estróbilo de proglótides, que puede llegar a tener varios metros de longitud. Las proglótides sexualmente maduras contienen huevos y, al abandonar al organismo anfitrión con las heces, pueden contaminar el agua y la vegetación ingerida por los cerdos. En este anfitrión, los huevos se transforman en una fase larvaria que posee seis ganchos y que recibe el nombre de oncoesfera, que penetra en la pared intestinal del cerdo, migra a través de la circulación hasta los tejidos y se transforma en un cisticerco, con lo que el ciclo se ha completado.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *T. solium* está directamente relacionada con la ingestión de carne de cerdo poco cocida, y su prevalencia es elevada en África, India, sudeste asiático, China, México, países de Sudamérica y países eslavos. Rara vez se observa en EE.UU.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Los organismos adultos de *T. solium* localizados en el intestino rara vez producen problemas. El intestino puede irritarse allí donde se ha producido la fijación y puede provocar molestias abdominales, indigestión crónica y diarrea. La mayoría de los pacientes únicamente se dan cuenta de la infección cuando observan la presencia de proglótides o estróbilos de proglótides en sus deposiciones.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El examen de las heces puede revelar la presencia de proglótides y de huevos, y el tratamiento puede expulsar totalmente el gusano, permitiendo su identificación. Los huevos son esféricos, de 30 a 40 um de diámetro, y poseen una envoltura estriada y gruesa que contiene el embrión con seis ganchos

TABLA 86-1. Cestodos de importancia médica

Cestodo	Nombre común	Reservones de las larvas	Reservorio de los adultos
Taenia solium	Tenia del cerdo	Cerdos	Ser humano
	Cisticercosis	Ser humano	—
Taenia saginata	Tenia de la vaca	Bóvidos	Ser humano
Diphyllobothrium latum	Tenia del pescado	Crustáceos y peces de agua dulce	Ser humano, perros, gatos, osos
Echinococcus granulosus	Quiste hidatídico unilocular	Herbívoros, ser humano	Cánidos
Echinococcus multilocularis	Quiste hidatídico alveolar	Herbívoros, ser humano	Zorros, lobos, perros, gatos
Hymenolepis nana	Duela enana	Roedores, ser humano	Roedores, ser humano
Hymenolepis diminuta	Duela enana	Insectos	Roedores, ser humano
Dipylidium caninum	Tenia en semillas de calabaza	Pulgas	Perros, gatos

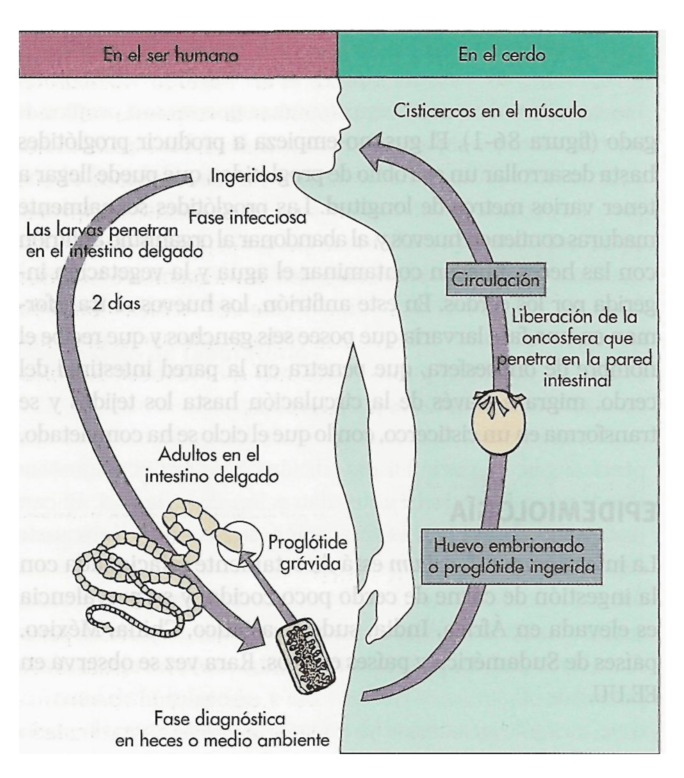


FIGURA 86-1. Ciclo vital de *Taenia solium* (tenia del cerdo).

(figura 86-2). Los huevos son idénticos a los de *T. saginata* **(tenia del ganado vacuno);** por tanto, los huevos no bastan para la identificación a nivel de especie. La exploración detallada de las proglótides revela su estructura interna, hecho que resulta importante para distinguir entre *T. solium* y *T. saginata.* Las proglótides grávidas de T. *solium* son más pequeñas que las de T. *saginata* y contienen sólo entre 7 y 13 ramas uterinas laterales, mientras que la tenia del ganado vacuno posee entre 15 y 30.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es niclosamida; una alternativa eficaz es el empleo de pracicuantel, paromomicina o quinacrina. La prevención de la infección por la **tenia del cerdo** requiere



FIGURA 86-2. Huevo de *Taenia.* Los huevos son esféricos, de 30 a 40 mm de diámetro, y en su interior contienen tres pares de ganchos. Los huevos de las diferentes especies de *Taenia* son indistinguibles.

que con la cocción la carne adopte color gris, o bien la congelación a -20 °C durante al menos 12 horas. La higiene es importante; debe dedicarse una gran atención a evitar el contacto de las heces humanas que contienen huevos de *T. solium* con el agua y la vegetación ingeridas por los cerdos.

Cisticercosis

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

La **cisticercosis** es la infección humana por el estado larvario de *T. solium*, los cisticercos, que normalmente infectan al cerdo (figura 86-3). La ingestión por el ser humano de agua o vegetación contaminadas por huevos de *T. solium* que proceden de heces humanas da inicio a la infección. La autoinfección puede producirse cuando los huevos de un individuo infectado por el gusano adulto se transfieren desde el área perianal hasta la boca a través de la contaminación de los dedos. Una vez ingeridos, los huevos se albergan en el estómago del anfitrión intermedio y liberan el embrión hexacántico u **oncosfera.** La oncosfera penetra en la pared intestinal y migra a

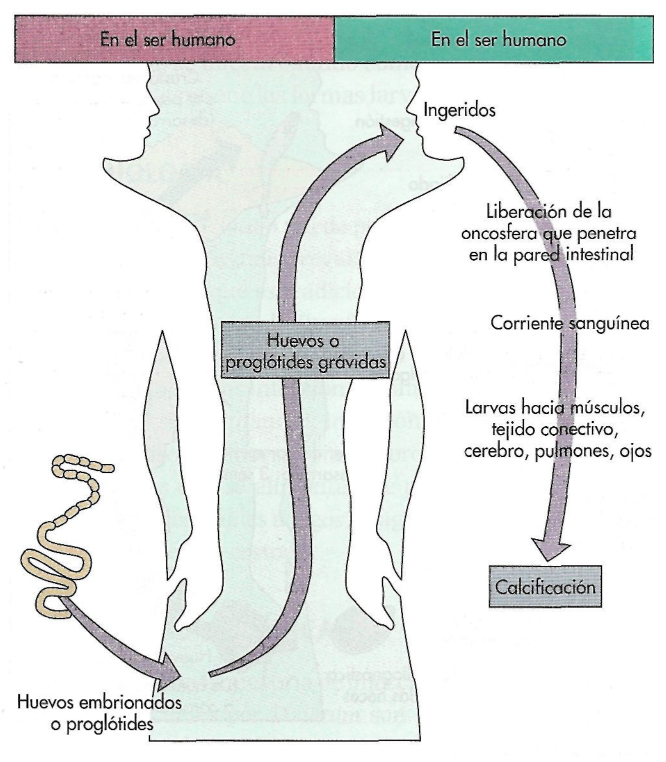


FIGURA86-3. Desarrollo de la cisticercosis humana.

través de la circulación hacia los tejidos, donde se desarrolla como cisticerco en 3 o 4 meses. Los cisticercos pueden albergarse en músculo, tejido conjuntivo, cerebro, pulmones y ojos, y mantienen su viabilidad hasta 5 años.

EPIDEMIOLOGÍA

La cisticercosis se registra en áreas con elevada prevalencia de *T. solium* y se correlaciona directamente con la contaminación fecal humana. Además de la transmisión feco-oral, puede también producirse la autoinfección cuando una proglótide que contiene huevos se regurgita del intestino delgado hacia el estómago, permitiendo que el huevo se fije y libere la oncosfera infecciosa.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Unos pocos cisticercos en áreas no vitales (p. ej., tejidos subcutáneos) pueden no provocar síntomas, pero cuando se alojan en áreas vitales como el cerebro y los ojos puede desarrollarse una entidad grave. En el cerebro pueden producir hidrocefalia, meningitis, daños a los pares craneales, convulsiones, hiperreflexia y defectos de la visión. En el ojo puede producirse pérdida de la agudeza visual y si las larvas se alojan en la vía óptica, pueden producir alteraciones del campo visual. La reacción tisular a las larvas viables puede ser sólo moderada, lo que minimiza la sintomatología. Sin embargo, la muerte de las larvas tiene como resultado la liberación de material antigénico que estimula una acusada reacción inflamatoria; la exacerbación de los síntomas puede producir fiebre, mialgias y eosinofilia.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La presencia de cisticercos suele establecerse por la demostración radiológica de cisticercos calcificados en tejidos blandos, por la eliminación quirúrgica de nodulos subcutáneos y por la visualización de quistes en el ojo. Las lesiones del sistema nervioso central pueden detectarse por tomografía computarizada, gammagrafía isotópica o ultraecografía. Los estudios serológicos pueden ser útiles; en individuos portadores de otras helmintosis pueden observarse resultados falsos positivos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Los fármacos de elección para tratar la cisticercosis son pracicuantel o albendazol. Para minimizar la respuesta inflamatoria desencadenada por las larvas moribundas puede ser necesaria la administración concomitante de corticoides. Puede ser también necesario eliminar quirúrgicamente los quistes cerebrales y oculares. Resulta importante para la prevención y el control de la infección humana el tratamiento de los casos humanos que albergan la forma adulta de *T. solium* (con el fin de reducir la transmisión de huevos) y controlar la eliminación de las heces humanas. Estas medidas reducen también la posibilidad de infección de los cerdos.

Tóenla saginata

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

El ciclo vital de T. *saginata,* la tenia del ganado vacuno, es parecido al de *T. solium* (figura 86-4), y la infección es el resultado de la ingestión de cisticercos a partir de carne de vacuno poco cocida. Tras salir del quiste, las larvas se desarrollan hacia el estado adulto en el intestino delgado e inician la producción de huevos en las proglótides maduras. El gusano adulto puede parasitar el yeyuno y el intestino delgado del ser humano durante un período de hasta 25 años y llegar a medir 10 m. En contraste con las infecciones por *T. solium,* en el ser humano no se produce cisticercosis por *T. saginata.* El gusano adulto de *T. saginata* difiere también de T. *solium* como consecuencia de la ausencia de la corona de ganchos en el escólice y a la diferente estructura de las ramas uterinas de las proglótides. Estas características son importantes para diferenciar estas dos formas de infestación por cestodos, pero no inciden en su tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de T. *saginata* es universal y es una de las causas más frecuentes de cestodosis en EE.UU. El ser humano y el ganado bovino perpetúan el ciclo vital: las heces humanas

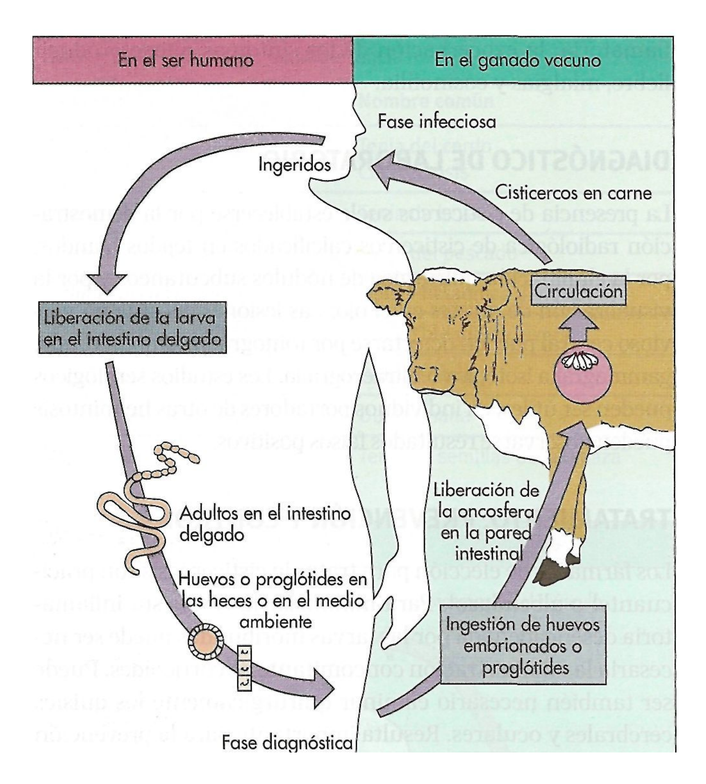


FIGURA 86-4. Ciclo vital de *Taenia saginata* (tenia de la vaca).

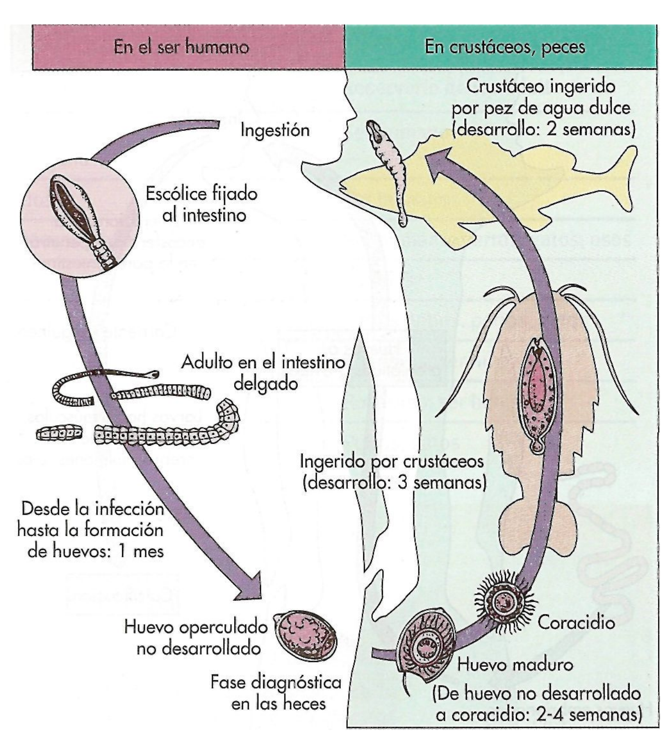


FIGURA 86-5. Ciclo vital de *Diphyltobothrium latum* (tenia del pescado).

contaminan la vegetación y el agua con huevos, que son ingeridos por el ganado. Los cisticercos del ganado producen gusanos adultos en el ser humano cuando consume carne cruda o poco cocida.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

El síndrome resultante de la infección por T. *saginata* es similar a la infección intestinal por T. *solium.* Normalmente los pacientes están asintomáticos o pueden quejarse de síntomas abdominales mal definidos, indigestión crónica y dolor abdominal («retortijón»). Pueden expulsarse directamente proglótides por vía rectal.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de infección por *T. saginata* es similar al de la infección por *T. solium:* recuperación de proglótides y huevos o del gusano entero, cuyo escólice carece de ganchos. El estudio de las ramas uterinas de las proglótides permite distinguir entre *T. saginata* y *T. solium.*

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento es idéntico al de la fase intestinal de *T. solium.* Una dosis única de niclosamida resulta altamente eficaz para eliminar el gusano adulto. Una medida importante de control es la formación sobre del modo idóneo de cocinado de la carne vacuna y el control de la eliminación de las deposiciones humanas.

Diphyllobothrium latum

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

D. *latum* **(tenia del pescado),** uno de los gusanos más largos (de 7 a 10 m), tiene un ciclo vital complejo, que afecta a dos anfitriones intermedios: los crustáceos y los peces de agua dulce (figura 86-5). El estado larvario del gusano que se encuentra en los músculos del pescado de agua dulce recibe el nombre de **espargano.** La ingestión de este espargano en carne poco cocida o cruda da inicio a la infección. El escólice de D. *latum* tiene forma de lanza y presenta dos hendiduras **(botrios)** que le sirven de órgano de fijación. Las proglótides de D. *latum* son anchas, poseen una estructura uterina central en forma de roseta y producen huevos con un opérculo, como los huevos de las duelas, y un botón en la parte más baja de su envoltura. El gusano adulto puede producir huevos durante meses o años. A la corriente fecal se libera más de 1 millón de huevos al día. Al llegar al agua dulce, los huevos no embrionados operculados necesitan un período de 2 a 4 semanas para desarrollar una forma larvaria ciliada que puede nadar libremente y que recibe el nombre de **coracidio.** El coracidio plenamente desarrollado abandona el huevo a través del opérculo y es ingerido por pequeños crustáceos llamados copépodos (p. ej., especies de *Cyclops y Diaptomus);* el coracidio se transforma en una forma larvaria **procercoide.** El crustáceo que alberga el estado larvario es ingerido por un pez y en su musculatura se desarrollan larvas **plerocercoides** o esparganos. Si, a su vez, el pez es ingerido por otro pez, el espar-

gano migra simplemente a los músculos de este segundo pez. El ser humano se infecta cuando come pescado crudo o poco cocinado que contiene las formas larvarias.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por D. *latum* puede producirse en cualquier parte del mundo, pero es más prevalente en regiones con lagos de aguas frías en las que es tradicional comer pescado crudo o en salmuera. El cocinado insuficiente en fuegos de campamentos o la preparación de pescado «gefilte» son responsables de muchas de las infecciones. También son fuente de infección en el ser humano la infección de animales salvajes, como osos, visones, morsas y miembros de las familias de cánidos y félidos que se alimentan de pescado. La práctica de abocar aguas residuales a lagos de agua dulce contribuye a la propagación de este cestodo.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Como sucede con la mayoría de infecciones por cestodos adultos, las infecciones por D. *latum* son asintomáticas desde el punto de vista clínico. Los pacientes refieren en algunas ocasiones dolor epigástrico, cólicos abdominales, náuseas, vómitos y adelgazamiento. Hasta el 40% de los portadores de *D. latum* tienen concentraciones séricas de vitamina B_{12} bajas, supuestamente debido a que el gusano y el anfitrión compiten por la vitamina B_{12} de los alimentos. Un pequeño porcentaje (0,l%-2%) de personas infectadas por D. *latum* desarrolla síntomas de deficiencia de vitamina B_{12}, incluyendo anemia megaloblástica y manifestaciones neurológicas como entumecimiento, parestesia y pérdida de la sensibilidad vibratoria.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen de las heces pone de manifiesto la presencia de huevos operculados teñidos de bilis con su botón en la parte más baja de la cápsula (figura 86-6). En muestras de heces también pueden observarse proglótides características con la estructura uterina en roseta. Normalmente no hace falta emplear técnicas de concentración, ya que los gusanos generan una gran cantidad de huevos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es niclosamida; pracicuantel y paromomicina son también alternativas aceptables. En individuos con evidencias clínicas de deficiencia de vitamina B_{12} deben administrarse complementos de la vitamina. La prevalencia de esta infección se reduce evitando la ingestión de pescado poco cocinado, controlando la eliminación de las heces de origen humano, especialmente mediante un tratamiento adecuado de las aguas residuales antes de abocarlas a los lagos, y tratando las infecciones en una fase precoz.

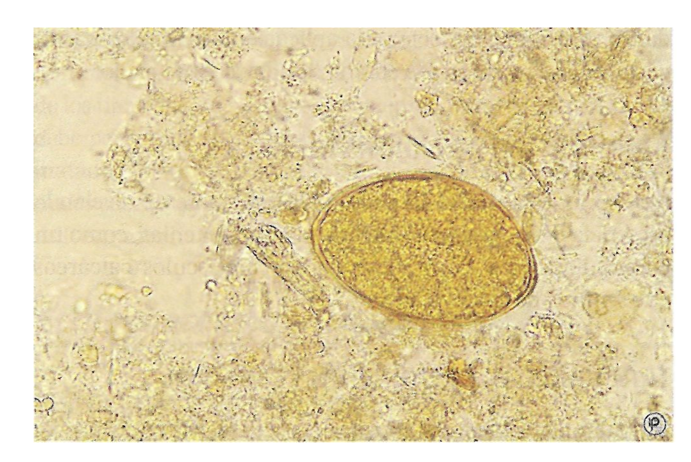


FIGURA 86-6. Huevo de *D. latum.* Al contrario que con otros huevos de cestodos, los huevos de *D. latum* son operculados. Miden 45 x 90 um. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

Esparganosis

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Las formas larvarias de varios cestodos íntimamente relacionados con *D. latum* (la mayoría de las especies *Spirometra)* pueden ser causa de una enfermedad en el ser humano localizada en los tejidos subcutáneos y en los ojos. En estos casos, el ser humano actúa como anfitrión final del estado larvario o **espargano.** Las infecciones se adquieren principalmente como consecuencia del consumo de agua de estanques que contienen crustáceos (copépodos) portadores de la larva del gusano. Esta forma larvaria penetra en la pared intestinal y migra hacia diferentes localizaciones del organismo, donde se desarrolla la fase de espargano. Pueden también desarrollarse infecciones si se comen renacuajos, ranas o serpientes crudas o si la carne de estos animales se aplica sobre la piel herida como cataplasma. La larva del gusano abandona la carne relativamente fría del animal muerto y migra hacia el músculo humano, más caliente.

EPIDEMIOLOGÍA

Se han comunicado casos en varias partes del mundo, incluyendo EE.UU., pero la infección es más prevalente en los países orientales. Cualquiera que sea la localización, la ingestión de agua contaminada o de carne de renacuajo, rana o serpiente cruda puede desencadenar la infección.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

En los tejidos subcutáneos, la **esparganosis** puede producir una reacción inflamatoria tisular dolorosa, con formación de nodulos. En el ojo, la reacción tisular es extremadamente dolorosa y es frecuente el edema periorbitario. En la afección ocular pueden desarrollarse úlceras corneales. La enferme-

dad ocular se suele asociar a la aplicación de cataplasmas de carne de rana o serpiente en una herida cercana al ojo.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las secciones de tejido eliminado quirúrgicamente revelan la presencia de los rasgos característicos de las tenias, como un parénquima muy convolucionado y corpúsculos calcáreos que se tiñen de color oscuro.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento habitual consiste en la resección quirúrgica. Puede emplearse el fármaco pracicuantel; sin embargo, no hay datos que respalden su eficacia. Es esencial la formación acerca de la posible contaminación del agua potable por crustáceos portadores de la forma larvaria del gusano, y la contaminación más frecuente es la de estanques y zanjas. Debe también evitarse la ingestión de carne de rana o de serpiente, así como su empleo como cataplasma en las heridas.

Echinococcus granulosas

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

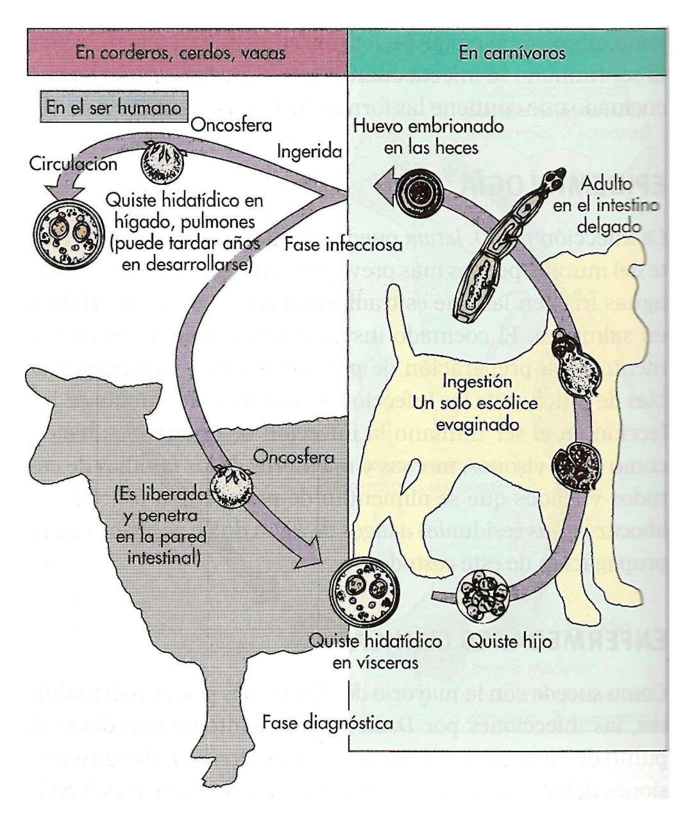


FIGURA 86-7. Ciclo vital de *Echinococcus granulosus.*

La infección por E. *granidosus* es otro ejemplo de infección humana accidental, en la que el ser humano actúa de anfitrión intermedio en un ciclo vital que en normalmente tiene lugar en otros animales. Los gusanos adultos de E. *granulosus* se encuentran en la naturaleza en el intestino de los cánidos (perros, zorros, lobos, coyotes, chacales, dingos); el estado quístico larvario se desarrolla en las visceras de los herbívoros (corderos, vacas, cerdos, ciervos, alces, antes) (figura 86-7). El gusano tiene un escólice similar al de las tenias con cuatro discos succionadores y un doble círculo de ganchos, así como por un estróbilo que contiene tres proglótides: una inmadura, una madura y una grávida. Los gusanos adultos que están en el intestino de los cánidos producen huevos que se eliminan con las heces. Los huevos tienen un aspecto idéntico al de las especies de *Taeráa.* Al ingerir el ser humano estos huevos se forma un estado larvario de seis ganchos, con el nombre de oncosfera. La oncosfera penetra en la pared intestinal y pasa al torrente circulatorio para ser transportada a diversas localizaciones en el organismo, el hígado y los pulmones (principalmente) y al sistema nervioso central y al hueso. En las visceras de los herbívoros sucede el mismo ciclo. Cuando el herbívoro muere como consecuencia del ataque de un cánido depredador o alimenta a cánidos con sus visceras, la ingestión de quistes produce gusanos adultos en el intestino del depredador, con lo que el ciclo se completa y se reinicia la producción de huevos. Los gusanos adultos no se desarrollan en el intestino del ser humano ni en el de los herbívoros.

En el ser humano, las larvas forman un **quiste hidatídico** unilocular, que es una estructura expansiva de crecimiento lento semejante a un tumor envuelta por una membrana germinativa laminada. Esta membrana da lugar a estructuras en su pared, llamadas **vesículas prolíferas,** en las que se desarrollan las cabezas **(protoescólices)** de los gusanos. En la vesícula madre original pueden originarse vesículas hijas, que producen también protoescólices y cápsulas hijas. Los quistes progenitores y los quistes formados a partir de aquellos acumulan líquido a medida que crecen. Este líquido es potencialmente tóxico; si pasa a las cavidades del organismo puede originar un *shock* anafiláctico y la muerte. La diseminación y el escape de los protoescólices puede llevar al desarrollo de quistes en otras localizaciones, ya que los protoescólices tienen el potencial germinativo para formar nuevos quistes. Las vesículas prolíferas y las vesículas hijas se desintegran finalmente en el quiste madre, liberando los protoescólices acumulados. Se depositan en el fondo del quiste en forma de la llamada arena **hidatídica.** Este tipo de quiste de *Echinococcus* se llama quiste **unilocular** para distinguirlo de otros quistes semejantes pero que crecen de otra forma. El quiste unilocular suele medir unos 5 cm de diámetro, pero se han descrito quistes de hasta 20 cm que contenían casi 2 litros de líquido quístico. El quiste puede destruirse y acabar calcificado con el tiempo.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección humana por un quiste unilocular de E. *granulosus* se relaciona directamente con la cría de ganado ovino en muchos países de Europa, Sudamérica, Asia, África, Australia y Nueva

Zelanda. Se presenta también en Canadá y EE.UU., y se han comunicado casos ocurridos en Alaska, Utah, Nuevo México, Arizona, California y el bajo valle del Misisipí. La infección humana es consecuencia de la ingestión de agua o vegetación contaminada, así como de la transmisión mano-boca por heces de cánidos que contengan huevos viables.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Debido al lento crecimiento del quiste unilocular, pueden pasar de 5 a 20 años antes de que origine síntomas. En muchos casos, parece que el quiste tiene la misma edad que el organismo anfitrión. El primer signo de infección suele ser la presión que el quiste en expansión origina en un órgano. En la mayoría de los afectados, los quistes se localizan en el hígado o en el pulmón. En el hígado, el quiste puede comprimir los conductos biliares y los vasos sanguíneos, ocasionando dolor y roturas en el árbol biliar. En los pulmones, los quistes producen tos, disnea y dolor torácico. En el 20% de los casos se produce la rotura de los quistes, con fiebre, urticaria y, en ocasiones, una reacción anafiláctica y la muerte provocadas por la liberación del contenido antigénico de los quistes. La rotura del quiste puede también condicionar la diseminación de la infección por liberación de miles de protoescólices. En el hueso, el quiste es responsable de la erosión de la cavidad medular y del hueso en sí mismo. En el cerebro pueden aparecer lesiones graves como consecuencia del crecimiento tumoriforme del quiste en el tejido cerebral.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de **enfermedad hidatídica** es difícil y depende principalmente de los hallazgos clínicos, serológicos y radiológicos. Tanto la radiología convencional como la ecografía, la tomografía o los estudios isotópicos tienen gran importancia diagnóstica y pueden proporcionar el primer indicio de la presencia del quiste. La aspiración del contenido del quiste puede poner de manifiesto la presencia de protoescólices (arena hidatídica); sin embargo, la prueba está contraindicada por el riesgo de anafilaxia y de diseminación de la infección. Las pruebas serológicas pueden ser útiles, pero los resultados son negativos en el 10% al 40% de las infecciones.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del quiste. En algunos casos, primero se aspira el contenido del quiste para eliminar todo el líquido y la arena hidatídica, y posteriormente se inyecta formalina para matar y detoxificar el líquido remanente; finalmente, se emolía formando una bolsa marsupial y se sutura. Cuando la localización del quiste haga imposible la intervención quirúrgica, puede plantearse el tratamiento médico con altas dosis de albendazol, mebendazol o pracicuantel. El factor más importante en la prevención y el control de la **equinococosis** es la formación acerca de la transmisión de la infección y el papel de los cánidos en el ciclo vital del cestodo. Es importante una higiene personal adecuada, el lavado de manos y de los utensilios de cocina en ambientes donde haya perros. No debe permitirse la presencia de perros en las cercanías de un matadero y nunca se les debe alimentar con las visceras de animales sacrificados. En algunas áreas, la eliminación de perros asilvestrados ha reducido la incidencia de infección.

Echinococcus multilocularis

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Al igual que la infección por E. *granulosus,* la infección humana por E. *multilocularis* es accidental (figura 86-8). El gusano adulto E. *multilocularis* se encuentra principalmente en zorros y lobos, aunque en algunos ambientes rurales también lo pueden albergar los perros y los gatos de las granjas. Los anfitriones intermedios que albergan el estadio de quiste son los roedores (ratones, ratas de agua y musarañas, entre otros). El ser humano se infecta por quistes como resultado del contacto con heces de zorros, perros o gatos contaminadas con huevos. Los tramperos y las personas que trabajan con pieles pueden infectarse al inhalar polvo fecal que contenga huevos.

Los huevos infectantes eclosionan en el intestino para liberar las oncosferas. Estas formas pasan al torrente circulatorio y residen en primer lugar en el hígado y los pulmones, pero también, posiblemente, en el cerebro.

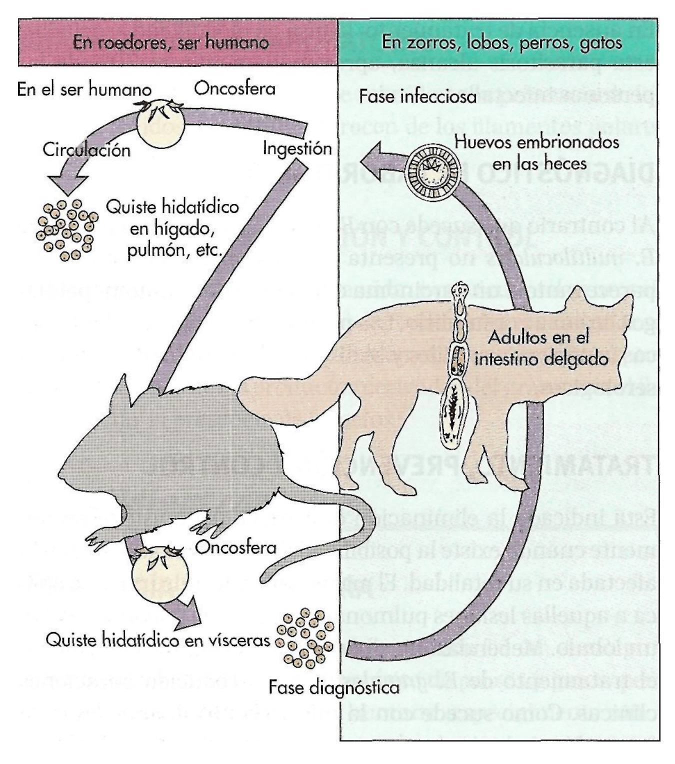


FIGURA 86-8. Ciclo vital de *Echinococcus multilocularis.*

El **quiste hidatídico alveolar** se desarrolla como una estructura alveolar o en panal que no está recubierta de una membrana limitante que forme un quiste madre unilocular. El quiste crece por gemación exógena, por lo que puede remedar un carcinoma. Se dice que los quistes individuales son estériles y rara vez producen protoescólices (arena hidatídica) en el ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

E. multilocularis se encuentra principalmente en las regiones septentrionales del planeta, como Canadá, la antigua Unión Soviética, el norte del Japón y Europa central, y Alaska, Montana, Dakota del Norte y del Sur, Minnesota y Iowa en EE.UU. Existen pruebas de que su ciclo vital puede estar extendiéndose a otros estados del medio oeste, donde los zorros y los ratones transmiten el microorganismo a perros y gatos, y, finalmente, al ser humano.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

E. multilocularis por su crecimiento lento puede estar presente en los tejidos durante años antes de que presente síntomas. En el hígado los quistes pueden llegar a imitar un carcinoma, con hepatomegalia y obstrucción del árbol biliar y portal. El crecimiento metastatiza a menudo a pulmones y cerebro. La desnutrición, ascitis e hipertensión portal producidas por E. *multilocularis* confieren un aspecto de cirrosis hepática. De todas las infecciones por gusanos en el ser humano, la producida por E. *multilocularis* es de las más letales. En ausencia de tratamiento, la tasa de mortalidad asociada a esta parasitosis alcanza, aproximadamente, al 70% de las personas infectadas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Al contrario que sucede con E. *granulosus*, la forma tisular de E. *multilocularis* no presenta protoescólice y el material se parece tanto a un carcinoma que incluso los anatomopatólogos llegan a confundirlo. Las pruebas radiológicas y las técnicas isotópicas son útiles y se dispone de métodos diagnósticos serológicos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Está indicada la eliminación quirúrgica del quiste, especialmente cuando existe la posibilidad de resecar el área hepática afectada en su totalidad. El mismo enfoque quirúrgico se aplica a aquellas lesiones pulmonares en las que pueda resecarse un lóbulo. Mebendazol y albendazol, tal como se emplean en el tratamiento de E. *granulosus*, han producido curaciones clínicas. Como sucede con la infección por E. *granulosus*, la formación, la higiene personal adecuada y la desparasitación de perros y gatos de granja tiene una importancia crítica. Es extremadamente importante tratar los animales que tienen contacto con niños.

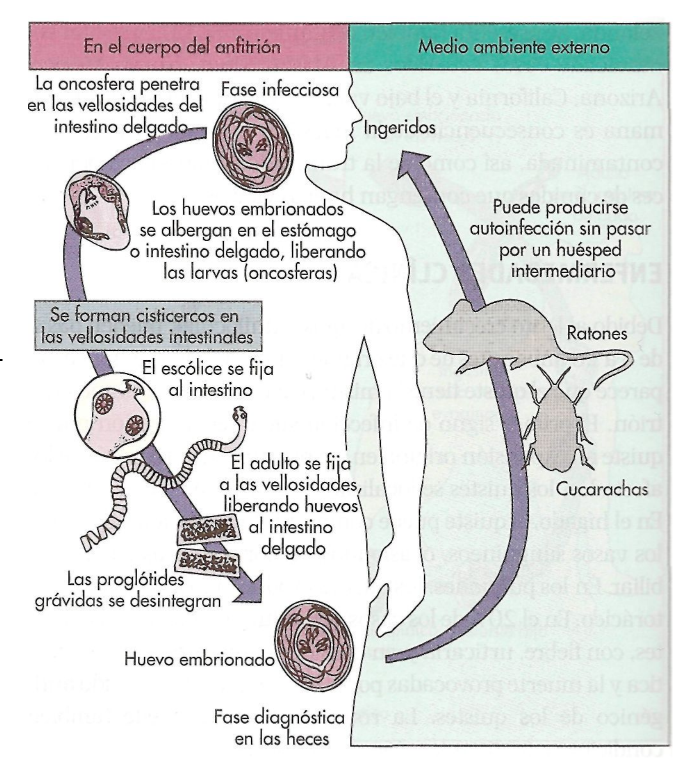


FIGURA 86-9. Ciclo vital de *Hymenolepis nana* (duela enana).

Hymenolepis nana

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

H. nana, el **cestodo enano,** mide solamente de 2 a 4 cm de longitud, en marcado contraste con los organismos del genere *Taenia*, que pueden llegar a medir varios metros. Su ciclo vital también es sencillo y no depende de ningún anfitrión intermedio (figura 86-9), aunque puede infectar a ratones y cucarachas, que participarían como consecuencia de ello en el ciclo.

La infección se inicia cuando se ingieren los huevos embrionados y se desarrollan en las vellosidades intestinales hasta el estadio larvario de cisticerco. Esta larva cisticercoide se fija al intestino delgado con sus succionadores musculares y su corona de ganchos, y el gusano adulto produce un estróbilo de proglótides cargadas de huevos. Los huevos que se eliminan por las heces son directa e inmediatamente infectantes, con lo cual se inicia otro ciclo. La infección puede también adquirirse por la ingestión de insectos infectados, los cuales actúan como anfitriones intermedios.

H. *nana* puede también producir una autoinfección, con lo que la carga parasitaria aumenta. Los huevos pueden albergarse en el intestino, desarrollarse hasta el estadio larvario de cisticerco y crecer hasta la forma adulta sin abandonar el organismo anfitrión. Esto puede conducir a una

hiperinfección, con carga parasitaria muy importante y sintomatología clínica grave.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de *H. nana* es universal en el ser humano y es también un parásito habitual del ratón. Es la forma más frecuente de infección por cestodos en EE.UU. y en ocasiones se desarrolla en estado de cisticerco en cucarachas; el ratón y las personas pueden ingerir ocasionalmente estas cucarachas en harina o grano contaminados. Los niños presentan un riesgo particularmente alto de desarrollar la infección y, debido al sencillo ciclo vital del parásito, las familias de niños matriculados en escuelas infantiles experimentan problemas para controlar la transmisión de este microorganismo.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Si sólo hay algunos gusanos en el intestino no se experimentan síntomas. En las infecciones masivas, especialmente si ha habido auto o hiperinfección, los pacientes sufren diarrea, dolor abdominal, cefalea, anorexia y otras molestias mal definidas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen, de las heces revela la presencia de los huevos característicos de H. *nana,* con su embrión con seis ganchos y filamentos polares (figura 86-10).

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es pracicuantel; una alternativa es niclosamida. El tratamiento de los casos, la mejora las condiciones sanitarias y la higiene personal adecuada, especialmente en el ambiente familiar e institucional, resultan esenciales para controlar la transmisión de *H. nana.*

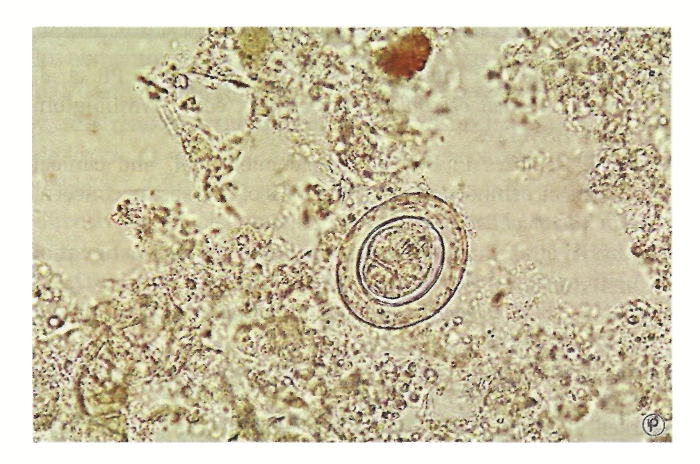


FIGURA 86-10. Huevo de *H. nana.* Los huevos tienen un diámetro de 30 a 45 um y poseen una delgada cápsula que contiene un embrión con seis ganchos. (Tomado de Marler LM et al: *Parasitology* CD-Rom, Indiana Pathology Images, 2003.)

Hymenolepis diminuta

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

H. diminuta, especie íntimamente relacionada con *H. nana,* es un cestodo que afecta principalmente a ratas y ratones, pero que también se encuentra en el ser humano. Difiere de *H. nana* en su longitud, ya que mide de 20 a 60 cm. El escólice carece de ganchos y los huevos son de mayor tamaño, se tiñen por la bilis y no tienen filamentos polares. El ciclo vital de *H. diminuta* es más complejo que el de *H. nana* y requiere insectos en fase larvaria («comida para gusanos») para alcanzar la fase infecciosa de cisticerco.

EPIDEMIOLOGÍA

Se han registrado infecciones en todo el mundo, incluidos los EE.UU. Las larvas de cucaracha o de otros insectos se infectan cuando ingieren heces de rata que transportan huevos de *H. diminuta.* El ser humano se infecta al ingerir insectos en fase larvaria (gusano de la harina) en grano contaminado (p. ej.. harina, cereales).

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las infecciones moderadas no producen síntomas, pero una carga parasitaria más alta produce náuseas, dolores abdominales, anorexia y diarrea.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen de las heces pone de manifiesto la presencia de los huevos teñidos de bilis que carecen de los filamentos polares característicos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es niclosamida, y pracicuantel es una alternativa. Es esencial el control de roedores en áreas donde se produce o almacena grano. También es importante la inspección cuidadosa de los productos derivados del grano con el fin de detectar la presencia de insectos.

Dipylidium caninum

FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

D. caninum, un pequeño cestodo que mide 15 cm como promedio, es principalmente un parásito de perros y gatos, pero también puede infectar al ser humano, especialmente niños cuyos labios son lamidos por animales domésticos infectados. El ciclo vital implica el desarrollo de larvas del gusano en las pul-

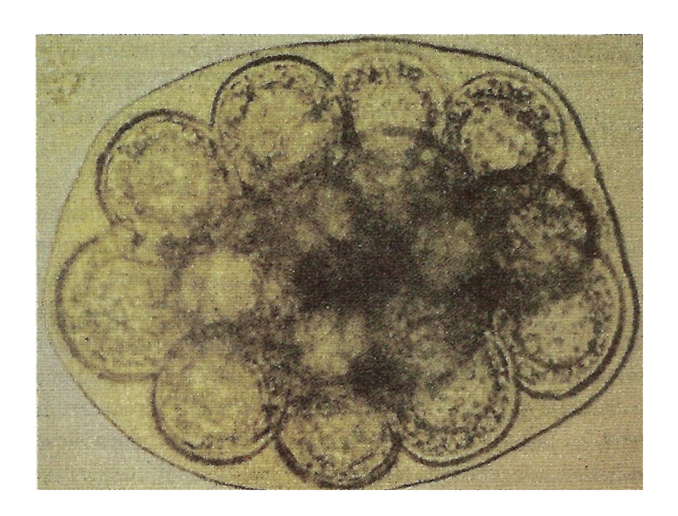


FIGURA 86-11. Huevos de *Dypilidium caninum.* Rara vez se observan huevos sueltos. Lo que se encuentra con mayor frecuencia en muestras de heces son grupos de huevos que contienen de 8 a 15 oncosferas con seis ganchos, englobadas en una delgada membrana. (Tomado de Murray PR et al: Manual of clinical microbiology, ed 7. Washington, 1999, *American Society for Microbiology.)*

gas de perros y gatos. Estas pulgas, cuando son aplastadas por los dientes del animal infectado, se transportan a la lengua del niño cuando besa al animal o bien cuando el animal lame al niño. La deglución de la pulga infectada conduce a la infección intestinal.

Debido al tamaño y forma de los proglótides maduros y terminales, *D. caninum* recibe el nombre de **tenia en semillas de calabaza.** Los huevos son muy característicos debido a que conforman grupos recubiertos de una membrana clara y fuerte. Uno de estos grupos puede llegar a contener hasta 25 huevos y rara vez se visualiza algún huevo fuera de un grupo.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de D. *caninum* es universal, especialmente en niños. Su distribución y transmisión están directamente relacionadas con perros y gatos infectados por pulgas.

ENFERMEDADES CLÍNICAS

Las infecciones leves son asintomáticas; una mayor carga parasitaria produce malestar abdominal, prurito anal y diarrea. El prurito añal es el resultado de la migración activa de la proglótide móvil.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen de heces pone de manifiesto los grupos incoloros de huevos (figura 86-11) y también pueden observarse proglótides en las heces.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

El fármaco de elección es niclosamida; pracicuantel y paromomicina son buenas alternativas. Los perros y los gatos deben ser desparasitados y no se debe permitir que laman los labios de los niños. Se debe administrar un tratamiento con el fin de erradicar las pulgas.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Un hombre de 30 años de origen sudamericano acudió a la sala de urgencias tras una crisis convulsiva focal. El paciente había emigrado hacía poco tiempo de México y antes del episodio convulsivo gozaba de buena salud. La exploración neurológica no reveló focatidad. Una tomografía computerizada craneal puso de manifiesto la presencia de numerosas lesiones quísticas en ambos hemisferios cerebrales. En varías de estas lesiones se observaban calcificaciones puntiformes. Una punción lumbar dio como resultado glucorraquia de 65 mg/dl (normal) yproteorraquia de 38 mg/dl (normal) en el líquido cefalorraquídeo. El recuento de leucocitos fue de 20/mm^3 (anormal) con un recuento diferencial del 5% de neutro filos, el 90% de linfocitos y el 5% de monocitos. Una prueba cutánea con PPD obtuvo resultados negativos, con controles positivos. El resultado de una prueba serológica para el virus de la inmunodeficiencia humana fue negativo.

1. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial del proceso de este paciente?
2. ¿Qué parásito o parásitos pueden haber provocado esta situación clínica?
3. ¿De qué pruebas diagnósticas se dispone para esta infección?
4. ¿Cuáles son las opciones terapéuticas para este paciente?
5. ¿Cómo se infecta un sujeto por este parásito?
6. ¿Qué otros tejidos se infectan aparte del sistema nervioso central?, ¿cómo se documentarían estos focos adicionales de infección?

Bibliografía

Ash LR, Orihel TC: Intestinal helminths. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical microbiology,* ed 8, Washington, 2003, ASM Press.

Eckert J, Deplazes P: Biological epidemiological, and clinical aspeets of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern, *ClinMicrobiolRev,* 17:107-135, 2004.

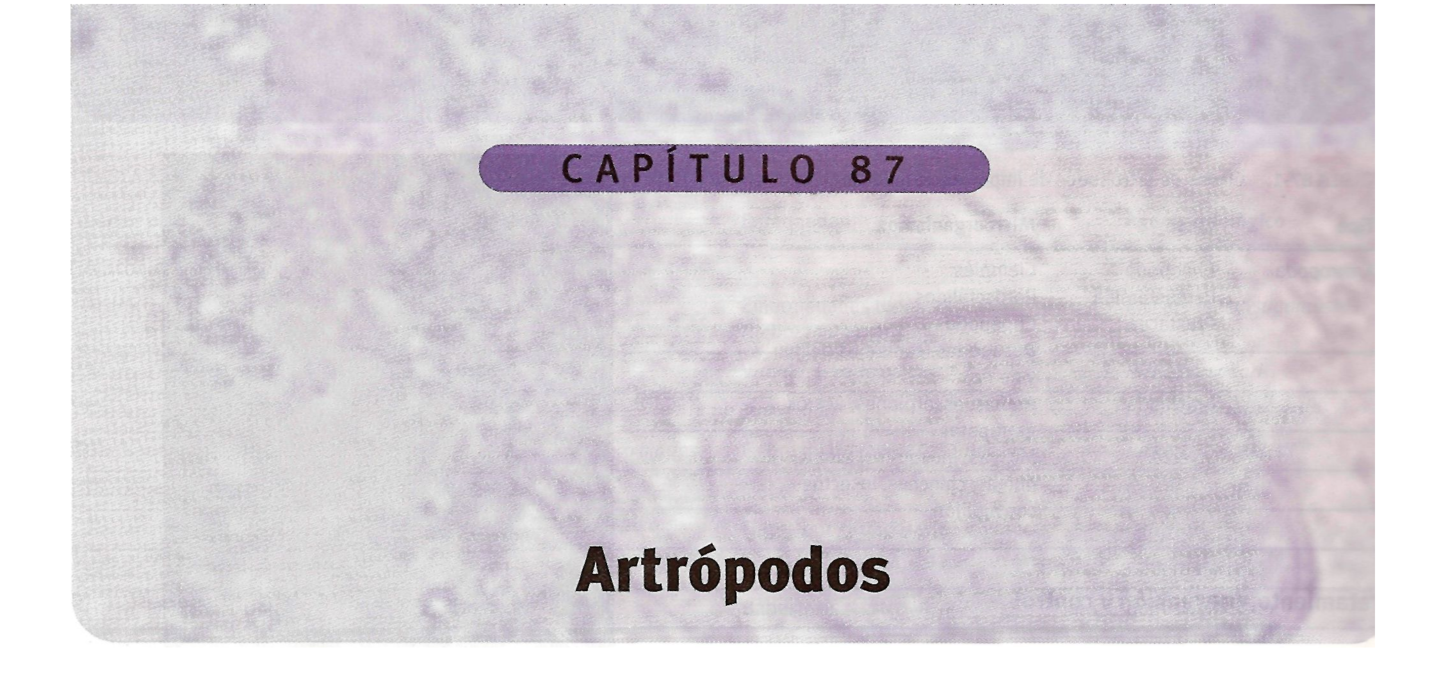
García HH et al: Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis, *Clin MicrobiolRev* 15:747-756, 2002.

García LS, editor: *Diagnostic medicalparasitology,* ed4, Washington, 2001, ASM Press.

Liu LX, Weller PF: Drug therapy: Antiparasitic drugs, New *Engl]* Med 334:1178-1184, 1996.

Markell EK, John DT, Krotoski WA, editors: *Markell and Voges medical parasitology,* ed 8, Philadelphia, 1999, WB Saunders.

Strickland GT, editor: *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases,* Philadelphia, 2000, WB Saunders.



CAPÍTULO 87

Artrópodos

Los artrópodos configuran el más amplio de los filos animales y engloban más de un millón de especies. El tipo Arthropoda está formado por animales invertebrados de cuerpo segmentado, varios pares de apéndices articulados, simetría bilateral y un exoesqueleto quitinoso rígido que se muda periódicamente a medida que el animal crece. Es característico que los artrópodos se desarrollen desde el estadio de huevo hasta el adulto mediante un proceso llamado **metamorfosis.** A medida que maduran, los organismos atraviesan diferentes estadios morfológicos, que son el de huevo, larva o ninfa, pupa (ciertos insectos) y adulto. Hay cinco clases de artrópodos que tienen importancia médica según el número o gravedad de las enfermedades que producen: Chilopoda, Pentastomida, Crustácea, Arachnida e Insecta (tabla 8 7-1).

Los artrópodos o sus larvas pueden afectar la salud humana de varias maneras. Muchos artrópodos están implicados de forma indirecta en la enfermedad humana: transmiten la enfermedad, pero no la producen. Los artrópodos pueden transmitir la enfermedad de manera mecánica, como sucede cuando las moscas transportan bacterias enteropatógenas de las heces a los alimentos del ser humano. De vital importancia es la capacidad de muchos artrópodos de actuar como **vectores** biológicos y **anfitriones intermedios** en la transmisión y el desarrollo de los ciclos vitales de virus, bacterias, protozoos y metazoos (tabla 87-2). Ciertos artrópodos pueden producir una lesión directa por su picadura o mordedura. Otras especies, como los piojos, aradores de la sarna o larvas que invaden tejidos, actúan como verdaderos parásitos. Y otras especies actúan tanto de parásitos como de vectores de enfermedad.

No es propósito de este capítulo estudiar en detalle la entomología médica. Por el contrario, la intención es hacer una breve revisión de algunos aspectos importantes de los artrópodos y sus relaciones con las enfermedades humanas. En las referencias de la bibliografía puede encontrarse información detallada sobre los artrópodos con importancia médica y el tratamiento y control de las infestaciones por artrópodos.

Chilopoda

CIEMPIÉS

Fisiología y estructura

Los ciempiés son artrópodos traqueados multisegmentado s : e 15a más de 181 segmentos) alargados provistos de muchas extremidades. Su cabeza y tronco están bien definidos. El cuerpo está aplanado en sentido dorsoventral y cada segmento del tronco posee un único par de patas. Las uñas venenosas o **maxilípedos** están situadas en el primer segmento y se usan para capturar las presas. Los ciempiés se clasifican a veces como milpiés; sin embargo, los milpiés carecen de las uñas venenosas de los ciempiés y tienen dos pares de patas por segmento.

Epidemioíogía

La mayoría de los ciempiés son insectos depredadores y se encuentran en ambientes húmedos y oscuros, como debajo de troncos, entre la basura o en el interior de edificios abandonados. El ser humano recibe su picadura casi siempre como consecuencia de la exposición accidental al insecto mientras realiza una actividad al aire libre.

Enfermedades clínicas

Las picaduras por ciempiés pueden ser extremadamente dolorosas y producir edema local. Las publicaciones relativas a los efectos de las mordeduras de ciempiés en el ser humano son conflictivas. Se han publicado varios casos de muerte por la picadura de una especie, *Scolopendra gigantea,* que se encuentra en Centroamérica, Sudamérica y en las islas Galápagos. Excepción hecha de *Scolopendra* y otros géneros tropicales relacionados con el primero, la picadura por la mayoría de ciempiés es inocua para el ser humano.

TABLA87-1. Clases de artrópodos de importancia médica

Tipo	Clase	Microorganismos
Arthropoda	Chilopoda	Ciempiés
	Pentastomida	Porocefálidos
	Crustácea	Copépodos
		Decápodos (cangrejos de mar y de río)
	Arachnida	Arañas, escorpiones, ácaros, garrapatas
	Insecta	Moscas, mosquitos, piojos, pulgas, chinches, insectos con aguijón



FIGURA 87-1. Hembra adulta de pentastoma *(Armillifer armillatus)* fijada a la superficie respiratoria del pulmón *(flecha corta)* de una pitón. Obsérvese el corto cefalotórax *(flecha larga)* y el abdomen, largo y anillado. (Tomado de Binford CH, Connor DH: *Pathologyof tropical and extraordinary diseases,* vol 2, Washington, 1976, *Armed Forces Institute of Pathology.)*

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de una picadura de ciempiés se basa en medidas locales como la aplicación de compresas de bicarbonato sódico o solución de sales de Epsom. El control consiste en la retirada de basuras y escombros de la proximidad de las viviendas.

Pentastomida

PENTASTÓMIDOS

Los pentastómidos o **porocefálidos** son endoparásitos hematófagos de reptiles, aves y mamíferos. Su situación taxonómica es incierta. Algunos científicos incluyen los pentastómidos entre los artrópodos debido a que sus larvas recuerdan superficialmente las de los ácaros. Otros autores los consideran anélidos y algunos aun los clasifican en un tipo completamente independiente. En esta revisión se les considerará como artrópodos.

Fisiología y estructura

Los pentastómidos son artrópodos degenerados, semejantes a un gusano, que viven principalmente en las vías respiratorias de reptiles, aves y mamíferos. Los pentastómidos adultos son parásitos de color blanco y cuerpo cilindrico o aplanado que poseen dos regiones corporales bien diferenciadas: una cabeza anterior o cefalotórax y un abdomen. Los adultos son elongados y pueden llegar a alcanzar una longitud comprendida entre 1 y 10 cm. La cabeza tiene boca y dos pares de ganchos. Aunque el abdomen pueda parecer anillado, no está segmentado (figura 87-1). Los pentastómidos poseen un aparato reproductor y un aparato digestivo; en cambio, carecen de aparatos circulatorio y respiratorio.

Los pentastómidos adultos se encuentran en los pulmones de reptiles y estructuras nasales de los mamíferos. Muchos vertebrados, incluido el ser humano, pueden actuar como anfitriones intermedios. Los huevos embrionados son eliminados por las heces o las secreciones respiratorias del anfitrión infectado definitivo y contaminan la vegetación y el agua, que son ingeridas a su vez por varios anfitriones intermedios posibles (peces, roedores, cabras, corderos o el ser humano). Los huevos se albergan en el intestino y las larvas primarias atraviesan la pared intestinal para fijarse al peritoneo. Las larvas maduran en el peritoneo y se desarrollan hasta el estadio de larva infectante, se enquistan en las visceras, o bien mueren y se calcifican. En los cortes tisulares, las larvas enquistadas se identifican por la presencia de glándulas acidofílicas, cutícula quitinosa y ganchos prominentes en el extremo anterior del organismo. Por debajo de la cutícula pueden también observarse glándulas subcuticulares y fibras musculares estriadas.

El ser humano puede contraer la infección al ingerir carne poco cocida de pescado, de reptiles o de otros anfitriones definitivos infectados, o bien al consumir la carne infectada de anfitriones intermedios (p. ej., cabra, cordero) que contengan larvas productoras de la infección. En este último caso, las larvas migran desde el estómago hasta los tejidos nasofaríngeos, donde se desarrollan hasta el estadio de pentastómidos adultos y producen los síntomas del **síndrome halzún** (véase el apartado «Enfermedades clínicas»; página 920). En este caso, el ser humano se considera a un anfitrión temporal definitivo.

Epidemiología

La mayoría de las infecciones por pentastómidos se han comunicado en Europa, África, Centroamérica y Sudamérica. La infección es frecuente en Malasia, zona en que los estudios necrópsicos ponen de manifiesto la **pentastomiosis** en hasta el 45% de los habitantes. Como se describió previamente, la infección se adquiere al comer vegetales crudos o agua contaminada con huevos de pentastómidos o bien al consumir carne cruda o poco cocida de animales infectados.

TABLA 87-2. Selección de enfermedades humanas transmitidas por artrópodos

Vector primario o anfitrión intermediario	Enfermedad	Agente etiológico
Arachnida		
Acaro: género *Leptotrombidium*	Enfermedades tifoideas (fiebre tsutsugamushi)	*Rickettsia tsutsugamushi*
Acaro: *Liponyssoides sanguineus*	Viruela rickettsiósica	*Rickettsia akarí*
Garrapata: género *Dermacentor*	Tularemia	*Francisella tularensis*
Garrapata: género *Dermacentory* otras garrapatas del género *Ixodes*	Fiebre de las Montañas Rocosas	*Rickettsia ríckettsii*
Garrapata: *Dermacentor,* género *Boophilus*	Fiebre Q	*Coxiella burnetii*
Garrapata: género *Dermacentor*	Fiebre por garrapatas de Colorado	Orbivirus
Garrapata: género *Ornithodoros*	Fiebre recurrente	Género *Borreiia*
Garrapata: género *Ixodes*	Babesiosis	*Babesia microti*
Garrapata: género *Ixodes*	Enfermedad de Lyme	*Borreiia burgdorferi*
Garrapata: *Dermacentor variabais, Amblyomma americanum*	Ehrlichiosis	*Ehrlichia risticii*
Crustácea		
Copépodo: género *Cyclops*	Difilobotriosis	*Diphyllobothríum latum*
Copépodo: género *Cyclops*	Dracunculosis	*Dracunculus medinensis*
Cangrejos: varias especies de agua dulce	Paragonimiosis	*Paragonimus westermani*
Insecta		
Piojos: *Pediculus humanus*	Tifus epidémico	*Rickettsia prowazekii*
Piojos: *Pediculus humanus*	Fiebre de las trincheras	*Rickettsia quintana*
Piojos: *Pediculus humanus*	Fiebre recurrente transmitida por piojos	*Borreiia recurrentis*
Pulgas: *Xenopsylla cheopis* y otras pulgas de los roedores	Peste	*Yersiniapestis*
Pulgas: *Xenopsylla cheopis*	Tifus endémico	*Rickettsia typhi*
Pulgas: varias especies	Difilidiosis	*Dipylidium caninum*
Chinches: *Triatoma,* género *Panstrongylus*	Enfermedad de Chagas	*Trypanosoma cruzi*
Cucarachas: gorgojo de la harina	Himenolepiosis	*Hymenolepis nana*
Mosca, cínipe: género *Glossina* (mosca tsetse)	Tripanosomiosis africana	*Trypanosoma bruce! rhodesiense* y *Trypanosoma brucei gambiense*
Mosca, cínipe: género *Simulium*	Oncocercosis	*Onchocerca volvulus*
Mosca, cínipe: género *Chrysops*	Tularemia	*Francisella tularensis*
Mosca, cínipe: género *Phlebotomus,* género *Lutzomyia*	Leishmaniosis	Género *Leishmania*
-Mosca, cínipe: género *Phlebotomus*	Bartonelosis	*Bartonella bacilliformis*
Mosquito: género *Anophetes*	Paludismo	Género *Plasmodium*
Mosquito: *Aedesaegypti*	Fiebre amarilla	Flavivirus
Mosquito: género *Aedes*	Dengue	Flavivirus
Mosquito: *Culiseta melanura, Coquillettidia perturbans, Aedes vexans*	Encefalitis equina oriental	Alphavirus
Mosquito: *Aedes triseriatus*	Encefalitis de La Crosse	Bunyavirus
Mosquito: género *Culex*	Encefalitis de San Luis	Flavivirus
Mosquito: género *Culex*	Encefalitis equina venezolana	Alphavirus
Mosquito: *Culex tarsalis*	Encefalitis equina del Oeste	Alphavirus
Mosquito: varias especies	Filariosis de Bancroft	*Wuchereria bancrofti*
Mosquito: varias especies	Filariosis malaya	Género *Brugia*
Mosquito: varias especies	Dirofilariosis	*Dirofilaria immitis*

Enfermedades clínicas

En la mayoría de casos la infección es asintomática y se descubre accidentalmente durante una exploración radiológica (larvas calcificadas), una intervención quirúrgica o en la autopsia. Se ha hecho responsable a la infección por pentastómidos de neumonitis, neumotorax, peritonitis, meningitis, nefritis o ictericia obstructiva; sin embargo, casi siempre faltan las pruebas de una relación causal entre la enfermedad y la presencia del parásito. Se ha comunicado la infección localizada en el ojo, presumiblemente por inoculación directa.

El síndrome halzún, producido por la fijación de los pentastomas adultos a los tejidos nasofaríngeos, se caracteriza por molestias faríngeas, tos paroxística, estornudos, disfagia y vómitos. Se ha comunicado algún caso aislado de asfixia.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se basa en la identificaicón de un pentastómido en una muestra de biopsia obtenida en una intervención quirúrgica o en la autopsia. En las radiografías de abdomen o de tórax puede observarse ocasionalmente la presencia de larvas calcificadas, lo cual proporciona un diagnóstico de sospecha. No hay ninguna prueba serológica útil.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento no siempre está justificado. En pacientes sintomáticos debe intentarse la eliminación quirúrgica de los parásitos libres o enquistados. Las medidas de prevención consisten en la cocción suficiente de carnes y vegetales, y en evitar las aguas contaminadas.

Crustácea

Los crustáceos son artrópodos que respiran por branquias y que viven en agua dulce o salada. Los crustáceos de importancia médica se encuentran en el agua dulce y actúan como anfitriones intermedios de varios gusanos (véase tabla 87-2).

Los copépodos, o pulgas de agua, están representados por los géneros *Cyclops* y *Diaptomus.* Los crustáceos más grandes, llamados decápodos, comprenden los cangrejos de mar y de río. Estos crustáceos funcionan, asimismo, como segundos anfitriones intermedios del trematodo pulmonar *Paragonimus westermani* (véase tabla 87-2).

COPÉPODOS

Fisiología y estructura

Los copépodos son organismos acuáticos. No tienen caparazón, poseen un par de maxilares y cinco pares de extremidades natatorias con dos ramificaciones. Se han descrito tanto formas libres como parásitas. Los géneros *Cyclops* y *Diaptomus* tienen importancia clínica.

Los copépodos actúan como anfitrión intermedio en el ciclo vital de varios parásitos, como *Dmcunculus medinensis* (dracunculosis), *Diphyllobothrium latum* (difilobotriosis), *Gnathostoma spinigerum* (gnatostomiosis) y varias especies de *Spirometra* (esparganosis). Los copépodos se han asociado a un único caso de abscesos perirrectales, pero en general no se consideran productores de infección en el ser humano.

Epidemiología

La distribución de los copépodos es universal y actúan de anfitrión intermedio en las enfermedades por helmintos en EE.UU.. Canadá, Europa y los trópicos. La infección humana por estos helmintos parásitos se debe a la ingestión de agua contaminada por copépodos o de pescado infectado, crudo o poco cocinado. En Nueva York (EE.UU.) se han comunicado seudobrotes de copépodos en heces humanas enviadas para exámenes de huevos y parásitos. Se encontró que hasta el 40% de las muestras remitidas para detectar huevos y parásitos contenían copépodos. tal vez como resultado de contaminación del suministro de agua corriente al hospital. El único caso publicado de infección aparente por copépodos se presentó en este centro.

Enfermedades clínicas

Los signos y síntomas clínicos asociados a las infecciones por helmintos en las que los copépodos actúan como anfitrión intermedio se describen en los capítulos 84 y 86. El único caso de infección aparente por copépodos se presentó en un hombre de 22 años con enfermedad de Crohn y un absceso perianal. El drenaje del absceso reveló la presencia de material purulento, que en el examen microscópico contenía numerosos copépodos rodeados de leucocitos. Se planteó la hipótesis de que los copépodos se introdujeron en las lesiones perirrectales preexistentes en baños de asiento preparados con agua del grifo no filtrada que podía haber contenido los copépodos. Aunque los copépodos que contenía el absceso eran viables y podían estar alimentándose del tejido del paciente, se creyó poco probable que la causa primaria del absceso fueran los mismos copépodos.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones por helmintos en los que los copépodos actúan como anfitrión intermedio se describen en los capítulos 84 y 86. En general, la infección se demuestra mediante la detección del organismo responsable de la infección por examen microscópico de material clínico.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento específico de las infecciones por helmintos asociadas a los copépodos se describe en los capítulos 84 y 86. La

prevención de estas infecciones requiere la atención a las medidas convencionales de salud pública, como la cloración, la filtración del agua y la cocción del pescado. No debe permitirse a los individuos infectados que se bañen en agua empleada para beber, y se debe evitar el agua sospechosa.

DECÁPODOS

Los decápodos engloban langostinos, gambas, langostas, cangrejos de río y cangrejos de mar. El cefalotórax de estos animales está siempre recubierto por un caparazón. Tienen tres pares de apéndices torácicos anteriores que se modifican para formar maxilípedos de dos ramas, y cinco pares posteriores que se transforman en extremidades no ramificadas. Los cangrejos de río y de mar son importantes desde el punto de vista médico como anfitriones intermedios del trematodo pulmonar P. *westermani.* Los aspectos parasitológicos, epidemiológicos y clínicos de la infección por P. *westermani* se describen en el capítulo 85. La manera más eficaz de evitar la infección por P. *westermani* es la cocción completa de los cangrejos.

Arachnida

ARAÑAS

Las arañas presentan unas características diferenciadas que permiten su fácil identificación. Específicamente, tienen ocho patas, carecen de antenas, poseen un cuerpo dividido en dos segmentos (cefalotórax y abdomen) y un abdomen no segmentado con orificios para el hilado en la parte posterior. Todas las arañas verdaderas producen veneno y matan a sus presas mordiéndolas; sin embargo, algunas tienen dientes **(queIíceros)** suficientemente potentes como para perforar la piel humana o un veneno capaz de producir algo más que una irritación cutánea local transitoria. Las arañas venenosas pueden clasificarse en las que producen **aracnoidismo sistémico** y las que producen **aracnoidismo necrótico.** Esta clasificación se basa en el tipo de lesión tisular producida.

El aracnoidismo sistémico se debe básicamente a las tarántulas y viudas negras. Las tarántulas (familia Theraphosidae) son arañas grandes y peludas que habitan en las áreas tropicales y subtropicales. Las tarántulas tienen poca importancia clínica debido a que no son muy agresivas y evitan el contacto con el entorno humano. Su mordedura produce un dolor intenso y una fase de agitación, seguida de estupor y somnolencia. La araña viuda negra, *Latrodectus mactans,* se encuentra en las regiones meridionales y occidentales de EE.UU. En las zonas templadas y tropicales de todos los continentes se encuentran especies relacionadas con *Latrodectus,* pero ninguna es principalmente doméstica; por tanto, sus contactos con el ser humano son limitados.

El aracnoidismo necrótico se debe a arañas que pertenecen al género *Loxosceles.* Las mordeduras de estas arañas pueden producir una lesión tisular grave. *Loxosceles reclusa,* la araña reclusa parda, es la representante de este género que tiene importancia en medicina.

Araña viuda negra

Fisiología y estructura

La araña viuda negra hembra *(L. mactans)* se reconoce fácilmente por la presencia de su abdomen globoso negro lustroso, con las características marcas de color naranja o rojo en forma de reloj de arena en su superficie ventral (figura 87-2). Las hembras tienen de 5 a 13,5 mm de longitud, pero los machos son mucho más pequeños.

El veneno de la viuda negra es una potente neurotoxina periférica, que se libera a través de dos estructuras llamadas quelíceros, semejantes a mandíbulas. Sólo la hembra de *Latrodectus* es peligrosa para el ser humano; la mordedura del macho, más pequeño y débil, es ineficaz.

Epidemiología

Estas arañas frecuentan la leña amontonada o las pilas de arbustos secos, los viejos edificios de madera, los sótanos, los troncos huecos y los retretes. Dadas estas localizaciones, las mordeduras suelen localizarse en genitales, nalgas y extremidades. La viuda negra es frecuente en el sur de EE.UU., pero también se encuentra en las zonas templadas y tropicales del Viejo y el Nuevo Mundo.

Enfermedades clínicas

Como sucede con la mayoría de causas de intoxicación por mordedura o picadura de artrópodos, el cuadro clínico depende de factores como la cantidad de veneno inyectado, la localización de la mordedura y la edad, el peso y la sensibilidad del paciente. Poco después de la mordedura, la víctima experimenta un dolor súbito pero con una tumefacción local escasa



FIGURA87-2. Hembra de la araña viuda negra *(L. mactans).* (Tomado de Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine,* tondon, 1992, Wolfe.)

o no inmediata. A esto sigue el enrojecimiento, la tumefacción y la sensación de ardor. Los signos y síntomas sistémicos suelen presentarse durante la hora siguiente a la mordedura y consisten en calambres musculares, dolor torácico, náuseas, vómitos, diaforesis, espasmos intestinales y dificultades visuales. Los espasmos tetánicos abdominales capaces de producir un abdomen «en tabla» son muy característicos y pueden simular un abdomen agudo quirúrgico. Los síntomas agudos suelen desaparecer en 48 horas; sin embargo, en los casos más graves, la parálisis y el coma pueden predecir una insuficiencia respiratoria o cardíaca. Se estima que la mortalidad por mordedura de la viuda negra es del 4% al 5%.

Tratamiento, prevención y control

Los adultos sanos suelen recuperarse, pero los niños pequeños o las personas debilitadas pueden sufrir un trastorno grave por la mordedura, capaz de provocar la muerte en ausencia de tratamiento. Los espasmos musculares pueden ser graves y requerir la administración de gluconato calcico o de otros agentes relajantes musculares. El tratamiento de elección es el antídoto específico, el cual es eficaz cuando se administra poco después de la mordedura. Dado que se prepara a partir de suero de caballos hiperinmunizados, debe comprobarse si el paciente está sensibilizado con anterioridad a su administración. En individuos con certeza o sospecha de mordedura es aconsejable la hospitalización.

La mejor medida y la más simple para controlar la existencia de arañas en las viviendas es un buen mantenimiento. Esto implica eliminar telarañas y materiales de desecho alrededor de la vivienda y de los cobertizos adyacentes. No debe dejarse que los niños jueguen en las pilas de leña ni almacenes de troncos.

Araña reclusa parda

Fisiología y estructura

Las arañas que producen aracnoidismo necrótico pertenecen al género *Loxosceles.* Estas arañas tienen un color de amarillo a pardo y su tamaño es medio (de 5 a 10 mm de longitud), con patas relativamente largas (figura 87-3). Casi siempre presentan dos características distintivas: una marca oscura en forma de violín en la cara dorsal del cefalotórax y seis ojos alineados en tres pares formando un semicírculo. El veneno inyectado por la araña macho o hembra es una necrotoxina que produce lesiones necróticas en los tejidos profundos; también puede tener propiedades hemolíticas.

Epidemiología

En América se encuentran cuatro especies del género *Loxosceles. Loxosceles reclusa* se encuentra en el sur y en el centro de EE.UU., *Loxosceles arizonica* en los estados occidentales de este país y *Loxosceles laeta* lo hace en Sudamérica. *Loxosceles reclusa* se encuentra en el exterior de las viviendas, en montones y

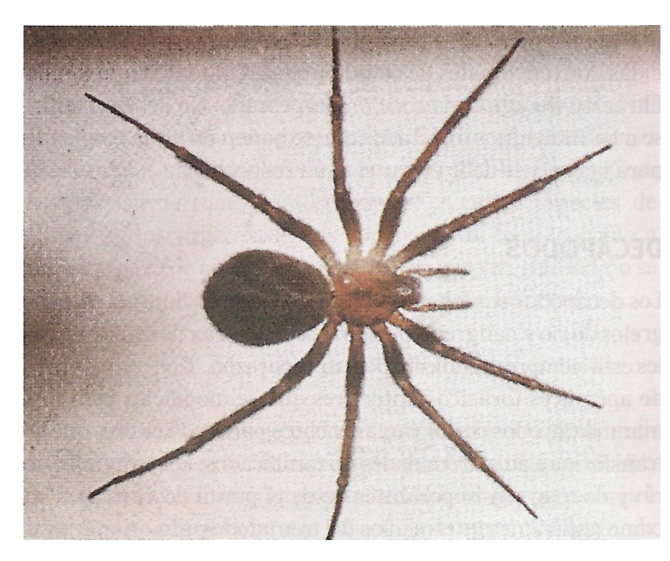


FIGURA 87-3. Hembra de la araña reclusa parda *(L laeta).* (Por cortesía del Professor H Schenone; tomado de Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine,* tondon, 1992, Wolfe.)

residuos de leña en climas cálidos y en los sótanos o áreas de almacenamiento en los climas fríos. *Loxosceles laeta* se encuentra en armarios y rincones de las habitaciones. Las arañas sólo muerden al ser humano cuando son molestadas o se sienten amenazadas.

Enfermedades clínicas

En un primer momento, la mordedura de las diferentes especies de *Loxosceles* es indolora; sin embargo, al cabo de varias horas, el área de mordedura pica, duele y se hincha. Es frecuente que se forme una ampolla o vesícula. Los síntomas sistémicos son infrecuentes, pero cuando se presentan suelen corresponder a escalofríos, cefalea y náuseas. Al cabo de 3 o 4 días la ampolla se reseca y puede degenerar en una úlcera y en una necrosis radial, que no desaparece, sino que continúa extendiéndose a lo largo de semanas o meses.

Puede presentarse coagulación intravascular o hemolisis, acompañada de hemoglobinuria e insuficiencia cardíaca y renal. Este síndrome hemolítico puede suponer un riesgo para la vida y es más frecuente tras la mordedura por L. *laeta.* En Sudamérica este síndrome recibe el nombre de **loxoscelismo visceral.**

Diagnóstico

No es posible identificar una especie de araña atendiendo exclusivamente a las características de la lesión; sin embargo, el diagnóstico de sospecha se basa en la aparición de ampollas alrededor de las marcas de la mordedura y en la naturaleza de las lesiones que se desarrollan. La araña puede identificarse fácilmente por las características anteriormente descritas. Se ha desarrollado un inmuno análisis de absorción ligado a enzimas para confirmar el diagnóstico de mordedura por la **araña reclusa parda,** pero no se emplea de manera generalizada.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la mordedura de araña reclusa parda varía y se basa en la gravedad de la reacción necrótica. En EE.UU., la mayoría de las mordeduras no tiene consecuencias ni requiere ningún tratamiento específico. Todo lo que puede estar indicado es la limpieza de la zona y la administración de profilaxis antitetánica y antibiótica con el fin de evitar una infección secundaria. La curación no suele presentar complicaciones y no debe practicarse desbridamiento ni escisión en 3 a 6 semanas para permitir que dé comienzo la cicatrización natural. La escisión y el injerto de piel pueden llegar a ser necesarios en los casos que no han curado en 6-8 semanas. El tratamiento sistémico con corticoides puede ser útil para tratar el síndrome hemolítico, pero no se ha comprobado su valor en la prevención o el tratamiento de la necrosis cutánea. En Sudamérica se utiliza un antídoto para tratar el loxocelismo visceral, pero no está disponible en EE.UU.
Las medidas de prevención son similares a las recomendadas para la viuda negra. En las viviendas puede controlarse la existencia de *Loxosceles* (y de otras arañas) mediante el empleo de insecticidas.

ESCORPIONES

Fisiología y estructura

El escorpión típico es elongado con pinzas conspicuas, **o pedipalpos** en el extremo anterior del cuerpo, cuatro pares de patas para caminar y un abdomen segmentado que finaliza en un aguijón curvado y hueco semejante a una aguja (figura 87-4). Cuando se molesta al escorpión, este emplea el aguijón para defenderse. Pueden picar tanto el macho como la hembra. El veneno, que se forma en dos glándulas abdominales, es inyectado a través del aguijón. La mayoría de escorpiones no puede perforar la piel humana o inyectar un volumen suficiente de veneno para producir una lesión real; sin embargo, algunos son capaces de provocar picaduras dolorosas que pueden causar la muerte.



FIGURA 87-4. Escorpión (especie de *Centruroldes).* (Por cortesía del Dr. JC Cokendolpher; tomado de Peters W: *A colouratlas ofarthropods in cünical medicine,* London, 1992, Wolfe.)

Epidemiología

Los escorpiones considerados peligrosos pueden encontrarse en el sudeste de EE.UU., México y Venezuela. Entre ellos figuran varias especies del género *Centruroides,* el cual origina hasta 1000 muertes al año. Son también importantes varias especies de *Tityus,* que se encuentran en Trinidad, Argentina, Brasil, Guyana y Venezuela. Una picadura mortal por escorpión es más probable en niños menores de 5 años de edad.

Los escorpiones son animales nocturnos que durante el día se esconden debajo de piedras o troncos y en otros lugares húmedos y oscuros. Invaden las habitaciones por la noche, y se esconden en zapatos, toallas, vestidos y armarios.

Enfermedades clínicas

El efecto de la picadura de un escorpión en su víctima es muy variable y depende de factores tales como la especie y la edad del escorpión, el tipo y la cantidad de veneno inyectado y la edad, el peso y la sensibilidad de la persona afectada. Aunque la picadura de la mayoría de escorpiones es poco tóxica y produce exclusivamente síntomas locales, otras picaduras pueden ser graves. Los escorpiones generan dos tipos de veneno: una neurotoxina y una toxina hemorrágica o hemolítica. La toxina hemolítica es responsable de las reacciones locales en el sitio de la picadura, incluyendo el dolor urente radiante; edema; rubefacción/decoloración, y necrosis. La toxina neurotóxica produce una reacción local mínima, pero efectos sistémicos importantes, como escalofríos, diaforesis, aumento de la salivación, dificultades del habla y la deglución, espasmos musculares, taquicardia y convulsiones generalizadas. En los casos más graves puede producirse la muerte por edema pulmonar y parálisis respiratoria.

Diagnóstico

Los signos y síntomas locales y sistémicos junto con los indicios físicos de un único punto de penetración en la piel suelen bastar para establecer el diagnóstico. El paciente puede haber visto el escorpión o incluso llevarlo a consulta para su identificación. Aunque los escorpiones son relativamente fáciles de identificar, es importante recordar que otros arácnidos no venenosos pueden ser muy parecidos. Si se plantea alguna duda taxonómica debe consultarse a un entomólogo o un parasitólogo.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las picaduras de escorpión es variable. En ausencia de síntomas sistémicos, es posible que sólo sea necesario un tratamiento paliativo. El dolor puede aliviarse con analgésicos o con la inyección local de lidocaína; sin embargo, deben evitarse los opiáceos, ya que parecen potenciar la toxicidad. La crioterapia local puede reducir el edema y retrasar la absorción sistémica de la toxina. Las compresas calientes producen vasodilatación y pueden acelerar la distribución sisté-

mica de la toxina. Se dispone de un antídoto dotado de eficacia cuando se administra poco después de la picadura. Los niños muy pequeños con síntomas sistémicos deben tratarse como una urgencia médica. Los síntomas sistémicos y el *shock* deben tratarse con las medidas complementarias adecuadas.

Las medidas preventivas consisten en el uso de pesticidas químicos para reducir la población de escorpiones. La limpieza de los alrededores de la vivienda puede reducir el número de lugares donde los escorpiones se esconden y alimentan.

ÁCAROS

Los ácaros son pequeños artrópodos que se caracterizan por tener un cuerpo de forma sacular, con ocho patas y sin antenas. El número de especies de ácaros de vida libre o en asociación a otros vertebrados (p. ej., aves, roedores) es muy elevado, y pueden producir dermatitis en el ser humano en raras ocasiones. El número de ácaros que se consideran verdaderos parásitos del ser humano o que plantean problemas médicos reales es pequeño y se limita a los ácaros de la sarna *(Sarcoptes scabiei)*, el acaro de los folículos humanos *(Demodex folliculorum)* y las larvas rojas de los ácaros de la familia de los trombicúlidos. Los ácaros afectan al ser humano de tres maneras: 1) producen dermatitis, 2) actúan como vectores de enfermedades infecciosas y 3) actúan como fuente de alérgenos.

Ácaros de la sarna

Fisiología y estructura

Este acaro, *Sarcoptes scabiei,* es la causa de una enfermedad infecciosa de la piel que recibe el nombre de escabiosis o sarna. El acaro adulto presenta una longitud comprendida entre 300 y 400 um y tiene un cuerpo de forma sacular ovoide en el que el primer y segundo pares de patas están muy separados del tercero y el cuarto pares (figura 8 7-5). El cuerpo tiene pelos, espinas y crestas paralelas en sentido transversal. Los huevos miden entre 100 y 150 um.

El acaro adulto penetra en la piel, creando túneles serpiginosos en las capas más superficiales de la epidermis. El acaro hembra deposita sus huevos en los túneles y los estadios de larva y ninfa en que se transforman también horadan túneles en la piel. El acaro hembra se desarrolla en los túneles epidérmicos, en los que deposita huevos y heces durante un período de hasta 2 meses. Es característico que las zonas de infestación preferidas sean los pliegues interdigitales y poplíteos, la muñeca, la región inguinal y los pliegues inframamarios. La presencia del acaro y de sus secreciones produce un picor intenso en las áreas afectadas. El acaro es un parásito obligado y puede perpetuarse por sí mismo de forma indefinida en el organismo anfitrión.

Epidemiología

La escabiosis es una enfermedad cosmopolita con una prevalencia global estimada en 300 millones de casos. El acaro es un parásito obligado del ser humano y de los animales domésticos; sin embargo, puede sobrevivir entre horas y días fuera del organismo anfitrión, facilitando su diseminación. La transmisión se produce por contacto directo o por contacto con objetos contaminados, como la ropa. La transmisión sexual está bien documentada. El rascado y la transferencia del acaro a través de las manos del sujeto afectado comportan la diseminación de la infección a otras partes del organismo. La escabiosis puede adquirir proporciones epidémicas en situaciones de hacinamiento, como puede suceder en algunas escuelas infantiles, residencias de ancianos, campos militares y cárceles.

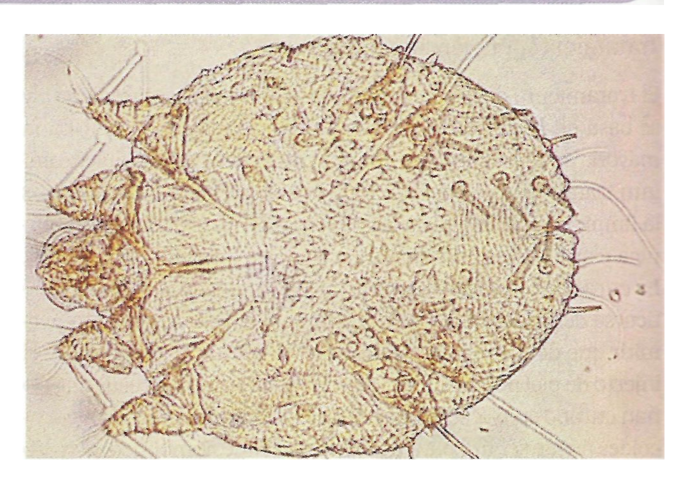


FIGURA 87-5. Acaro de la sama (especie de *Sarcoptes).* (Tomado de Peters W: *A colour atlas of arthropods in cünical medicine,* Londor. 1992, Wolfe.)

Enfermedades clínicas

El síntoma diagnóstico sobresaliente es el intenso picor, normalmente en los pliegues interdigitales y costados de las manos, nalgas, genitales externos, muñecas y codos. Las lesiones no complicadas adoptan el aspecto de un túnel cutáneo corto y algo sobreelevado. Al final del túnel se suele encontrar una vesícula que contiene el acaro hembra. El prurito intenso suele llegar a generar excoriaciones de la piel por rascado, lo que a su vez produce costras y una infección bacteriana secundaria. Los pacientes sufren sus primeros síntomas al cabo de semanas o meses tras la exposición; sin embargo, el período de incubación puede ser sólo de 1 a 4 días en individuos sensibilizados por una exposición anterior. La hipersensibilidad del anfitrión (retardada o de tipo IV) desempeña probablemente un destacado papel en la determinación de las variables manifestaciones clínicas de la sarna.

Algunos sujetos inmunodeprimidos pueden desarrollar una variedad de sarna conocida como sarna noruega, que se caracteriza por una dermatitis generalizada con descamación y formación de costras extensas y por la presencia de miles de ácaros en la epidermis. Esta enfermedad es muy contagiosa y sugiere que la inmunidad del organismo anfitrión también desempeña una función en el control de *S. scabiei.*

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la escabiosis se basa en las lesiones características y en su distribución. El diagnóstico definitivo de esta entidad depende de la demostración de la presencia del ácaro en las muestras de raspado de piel. Puesto que el adulto se suele encontrar en las partes terminales de un túnel reciente, es mejor raspar en estas áreas. La muestra se coloca en un portaobjetos limpio, se diluye añadiendo una o dos gotas de solución de hidróxido potásico al 20%, se cubre con un cubreobjetos y se examina con un objetivo de poco aumento. Con experiencia pueden reconocerse los ácaros y los huevos. La biopsia cutánea también puede revelar la presencia de ácaros y huevos en los cortes tisulares.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento estándar y más eficaz de la sarna se basa en el empleo de hexacloruro de gammabenceno (lindano) en loción. Resulta eficaz en una o dos aplicaciones (desde la punta de la cabeza hasta la punta de los pies) a intervalos semanales. Lindano se absorbe a través de la piel y las aplicaciones repetidas pueden resultar tóxicas. Por esta razón no es aconsejable utilizarlo en lactantes, niños pequeños o mujeres embarazadas o que estén amamantando a su bebé.

La crema de permetrina al 5% ha sustituido a las soluciones de lindano como tratamiento de elección de la sarna. Los ensayos clínicos han demostrado que permetrina es más eficaz y menos tóxica que lindano. Otros preparados empleados para tratar la sarna son crotamitón, los preparados de sulfuro (6%), el benzoato de bencilo y el monosulfuro de tetraetiluram. No se dispone de estas dos últimas especialidades en EE.UU.

La prevención primaria de la sarna se consigue con hábitos higiénicos correctos, higiene personal y lavado rutinario de la ropa personal y la ropa de cama. Las medidas secundarias son la identificación y tratamiento de las personas infectadas y, posiblemente, de sus contactos domésticos y sexuales. En una situación epidémica, puede llegar a ser necesario el tratamiento simultáneo de todas las personas afectadas y sus contactos. A esto debe seguir la limpieza completa del medio ambiente (p. ej., hervir toda la ropa) y una vigilancia permanente para evitar las recaídas.

Ácaros de los folículos humanos

Fisiología y estructura

Los ácaros de los folículos humanos comprenden dos especies del género *Demodex, Demodex folliculorum* y *Demodex brevis.* Estos ácaros son unos pequeños organismos (de 0,1 a 0,4 mm) de cuerpo agusanado, cuatro pares de extremidades gruesas y cortas y abdomen anillado. *D. folliculorum* parásita los folículos pilosos de la cara de la mayoría de los adultos, mientras que D. *brevis* se encuentra en las glándulas sebáceas de la cabeza y el tronco en el ser humano.

Epidemiología

Los organismos pertenecientes al género *Demodex* son parásitos obligados de los tegumentos humanos y su distribución es cosmopolita. La infestación es infrecuente en el niño y aumenta al llegar a la pubertad. Se estima que del 50% al 100% de adultos está infestado por estos ácaros.

Enfermedades clínicas

No se ha definido adecuadamente la función del género *Demodex* en la patología humana. Se ha asociado a acné, espinillas, blefaritis, anomalías del cuero cabelludo y erupciones en el tronco. Más reciente es la descripción de foliculitis papilar extensa como resultado de la infestación por *Demodex* en individuos aquejados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Factores como la higiene personal escasa, aumento de la producción de sebo, hipersensibilidad a los ácaros e inmunodepresión pueden aumentar la vulnerabilidad del organismo anfitrión e incrementar la frecuencia de la infestación clínica por *Demodex.* La mayoría de individuos infestados por estos ácaros están asintomáticos.

Diagnóstico

Los ácaros pueden demostrarse microscópicamente en material extraído del folículo infectado. Pueden encontrarse de forma casual al estudiar cortes histológicos de la piel de la cara.

Tratamiento

El tratamiento eficaz consiste en una única aplicación de hexacloruro de gammabenceno al 1%.

Larva roja de los ácaros de la familia de los trombicúlidos

Fisiología y estructura

Los ácaros adultos de la familia Trombiculidae infestan la hierba y los arbustos, y sus larvas infectan al ser humano o a otros vertebrados, produciendo una dermatitis grave. Las larvas tienen tres pares de patas y están recubiertas por pelos en forma de pluma con una ramificación característica.

Las larvas adoptan el aspecto de unas pequeñas manchas rojizas, apenas visibles, sobre la piel, de la que ingieren sus componentes líquidos mediante los ganchos de la boca. Es característico que las larvas se fijen a áreas de la piel donde la ropa aprieta, como muñecas, tobillos, ingles, axilas y cintura. Tras alimentarse, las larvas que se han alimentado caen al suelo, con el que se mezclan y donde se transforman en ninfas y en adultos.

Epidemiología

Las larvas que tienen importancia en EE.UU. comprenden las larvas de *Eutrombicula alfreddugesi* y *Eutrombicula splendens.* En

Europa, la especie más importante es la larva del acaro de las cosechas, *Trombicula automnalis.* Las larvas constituyen un problema particular para los amantes de la vida al aire libre, las acampadas y las comidas campestres. En Europa y en el continente americano se asocian a lesiones muy pruriginosas; sin embargo, en Asia, Australia y en la costa oeste del Pacífico actúan como vectores de la enfermedad tifoidea o fiebre tsutsugamushi *(Rickettsia tsutsugamushi)* (véase tabla 8 7-2).

Enfermedades clínicas

La saliva inyectada en la piel en el momento de la fijación del acaro produce un prurito intenso y dermatitis. Las lesiones cutáneas adoptan el aspecto de pequeñas marcas eritematosas que progresan hacia pápulas y pueden persistir a lo largo de varias semanas. En el centro del área edematosa y enrojecida puede apreciarse la larva del acaro. La irritación puede ser tan grave que llega a producir fiebre y a despertar al paciente. Puede aparecer una infección bacteriana secundaria de las lesiones excoriadas.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de las dermatitis debidas a larvas es principalmente sintomático y se basa en antipruriginosos, antihistamínicos y corticoides. El uso de repelentes para insectos como el *N,N* 9-dietil-m-toluamida (DEET) puede suponer una medida preventiva para las personas que viajan a áreas infestadas por las larvas.

GARRAPATAS

Fisiología y estructura

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos de un número variable de vertebrados, incluyendo el ser humano. Las garrapatas son más oportunistas que específicas de un anfitrión y succionan la sangre de animales tanto grandes como pequeños. Las garrapatas tienen un ciclo vital dividido en cuatro estadios: huevo, larva, ninfa y adulto. Aunque larvas, ninfas y adultos sean hematófagos, normalmente la picadura del ser humano se debe a organismos adultos.

Las garrapatas se distribuyen en dos grandes familias, Ixodidae o garrapatas duras, y Argasidae o garrapatas blandas. Las garrapatas blandas tienen un cuerpo coriáceo que carece de una placa dorsal dura o escudo. Las partes correspondientes a la boca no son claramente visibles desde arriba (figura 8 7-6). Las garrapatas duras tienen una placa dorsal y la boca es claramente visible desde arriba (figura 87-7). Tanto las garrapatas duras como las blandas son ectoparásitos del ser humano. Las blandas difieren de las duras principalmente en su conducta alimentaria. Las blandas se llenan de sangre en cuestión de minutos o como máximo en unas pocas horas, mientras que las duras se alimentan poco a poco, y tardan hasta 7-9 días en llenarse de sangre.

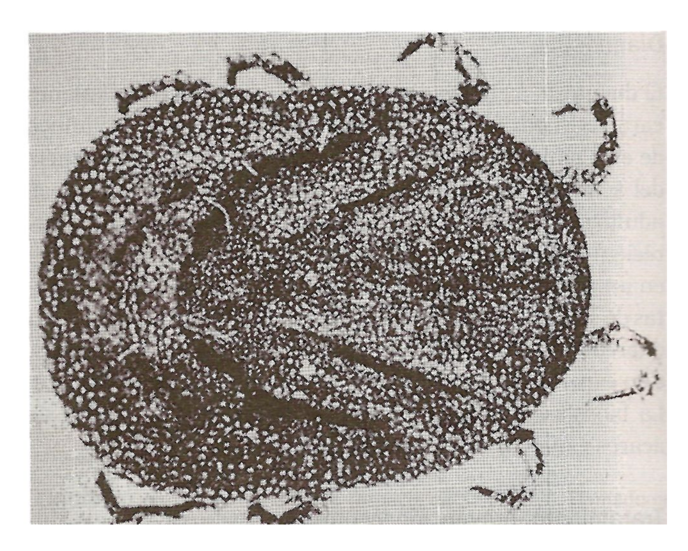


FIGURA 87-6. Garrapata blanda (especie de *Ornithodoros).* (Tomadc de Strickland GT: *Hunter's tropical medicine,* ed 7, Philadelphia, 1991. WB Saunders.)



FIGURA 87-7. Garrapata dura (*/. dammini).* (Por cortesía del Profesor A Spielman; tomado de Peters W: *A colouratlas ofarthropods in clinica': medicine,* London, 1992, Wolfe.)

Epidemiología

Se encuentran garrapatas en cualquier parte del mundo rural donde existan troncos. En Norteamérica, las especies más importantes de garrapatas duras son *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas), *Amblyomma americanum* (garrapata Lone Star), *Rhipicephalus sanguíneas* (garrapata del perro pardo) e *Ixodes dammini* (garrapata del ciervo). La distribución de estas garrapatas en EE.UU. es variable y son importantes vectores de varias enfermedades infecciosas, como la fiebre de las Montañas Rocosas, la tularemia y la fiebre Q (especies de *Dermacentor);* la enfermedad de Lyme y la babesiosis (espe-

cies de *Ixodes),* y la ehrlichiosis *(D. variabílís* y *A. americanum).* Las garrapatas blandas del género *Orníthodoros* transmiten las espiroquetas implicadas en la fiebre recurrente (especies de *Borrelia)* en áreas limitadas de los estados del oeste de EE.UU. (véase tabla 87-2). En general, los individuos con mayor riesgo de exposición son los que practican actividades al aire libre en áreas boscosas. La exposición a las garrapatas también puede producirse durante estancias en cabanas en las que haya pequeños roedores, que suelen actuar como organismos anfitriones de las garrapatas y otros ectoparásitos.

Enfermedades clínicas

La mordedura de la garrapata suele tener pocas consecuencias, limitadas a la formación de pápulas eritematosas. Las consecuencias más graves de las picaduras son el desarrollo de un tipo de parálisis por acción de las sustancias que libera la garrapata mientras se alimenta, así como la transmisión de un número variable de enfermedades por rickettsias, virus, bacterias, espiroquetas y protozoos, características del ser humano y de otros animales.

Las garrapatas pueden fijarse en cualquier parte del organismo, pero las localizaciones más frecuentes son la línea del cabello del cuero cabelludo, las orejas, las axilas y las ingles. Normalmente la mordedura inicial es indolora y la presencia de la garrapata puede pasar inadvertida durante las horas siguientes al contacto. Tras la caída o la retirada manual de la garrapata, el área puede enrojecerse y aparecer dolor y prurito. La herida puede infectarse de forma secundaria y necrosarse, sobre todo si las mandíbulas continúan unidas al paciente tras la extracción manual de la garrapata.

Se han comunicado casos de **parálisis de la garrapata,** por tres espacies, *D. andersoni, D. variabilis* y *A. americanum.* Se caracteriza por una parálisis flaccida ascendente, fiebre e intoxicación general, que puede llegar a la insuficiencia respiratoria y a la muerte. La parálisis se debe a las sustancias tóxicas liberadas en la saliva de la garrapata, y puede detenerse al retirar la garrapata. La parálisis por garrapatas se observa con mayor frecuencia en niños pequeños y cuando la fijación de la garrapata tiene lugar en oposición al sistema nervioso central (p. ej., cuero cabelludo, cabeza, cuello).

Las garrapatas están también implicadas en la transmisión de infecciones como la enfermedad de Lyme, la fiebre de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis, la fiebre de Colorado, la fiebre recurrente, la tularemia, la fiebre O y la babesiosis (tabla 8 7-2). Véanse las secciones correspondientes de este libro para una mayor profundización en los aspectos clínicos y microbiológicos de estas infecciones.

Diagnóstico

El diagnóstico de mordedura de garrapata y de enfermedad transmitida por garrapata se basa en el hallazgo de la garrapata o en los antecedentes de exposición en áreas infestadas. La identificación de una garrapata como forma adulta suele ser fácil y se basa en la observación de un organismo aplanado en sentido dorsoventral que posee cuatro pares de patas y carece de segmentación visible del cuerpo (véanse figuras 87-6 y 87-7). Si se desea una mejor identificación debe consultarse a un entomólogo o parasitólogo. El diagnóstico de cada enfermedad transmitida por garrapatas se describe en las correspondientes secciones de este libro.

Tratamiento, prevención y control

La pronta retirada de la garrapata fijada tiene máxima importancia y puede conseguirse mediante una tracción continua del cuerpo de la garrapata, cogida con unas pinzas tan cerca de la piel como sea posible. Debe tenerse cuidado de no girar o aplastar la garrapata, ya que la mandíbula podría quedar fijada a la piel o inyectar material potencialmente infeccioso en la herida. Tras la retirada, se debe lavar la herida y observar la aparición de signos de infección secundaria. Dado que las garrapatas pueden ser portadoras de patógenos de gran capacidad infecciosa, el médico ha de adoptar las medidas de precaución adecuadas (p. ej., empleo de guantes, lavado de manos, eliminación de forma apropiada de las garrapatas y el material contaminado) durante la extracción de la garrapata.

Las medidas de prevención en las áreas infestadas comprenden el empleo de ropa protectora que se ciña a tobillos, muñeca, cintura y cuello, de manera que las garrapatas no puedan acceder a la piel. Los repelentes de insectos, como el DEET, suelen ser eficaces. Tras la visita a un área infestada debe realizarse una inspección completa de las personas y los animales domésticos que la han visitado.

Insecta

Los insectos, o **hexápodos,** son la clase más importante y numerosa de artrópodos y representan aproximadamente el 70% del reino animal. En los insectos se incluyen animales como mosquitos, moscas, pulgas, piojos, cucarachas, escarabajos, avispas, abejas y polillas, entre otros. El cuerpo del insecto está dividido en tres partes -cabeza, tórax y abdomen- y está dotado de un par de antenas, tres pares de patas y uno o dos pares de alas en caso de poseerlas. La importancia médica de un insecto guarda relación con su forma de vida, sobre todo con sus hábitos alimentarios y la forma de sus mandíbulas. Los insectos pueden ser vectores de gran número de patógenos, bacterias, virus, protozoos y metazoos. Ciertos insectos actúan únicamente como vectores para la transmisión de patógenos, mientras que otros insectos actúan como organismos anfitriones en los que los patógenos se multiplican o llevan a cabo alguna etapa de su ciclo vital. Los métodos por los que un insecto transmite los patógenos son variables y se comentarán a continuación. Los insectos también pueden ser patógenos por sí mismos causando una lesión mecánica

por su picadura, una lesión química por la inyección de toxinas o una reacción alérgica a materiales transmitidos por la picadura o mordedura. Hay más de 30 órdenes de insectos, pero en esta sección únicamente se comentarán los más relevantes.

DÍPTEROS HEMATÓFAGOS

El orden más amplio de insectos voladores es el de los dípteros. Todos los dípteros tienen un par de alas membranosas funcionantes y varias modificaciones de la boca, adaptada para perforar la piel y aspirar sangre o jugo tisular. Su característica más importante es su papel como vector mecánico o biológico de varias enfermedades infecciosas, como leishmaniosis, tripanosomiosis, malaria, filariosis, oncocercosis, tularemia, bartonelosis y encefalitis víricas (véase tabla 87-2). Entre los dípteros hematófagos se incluyen mosquitos, flebótomos y moscas negras, todos los cuales son capaces de transmitir enfermedades al ser humano. Otros dípteros, como los tábanos, pueden producir picaduras muy dolorosas, pero no se considera que sean capaces de transmitir patógenos humanos. Aunque la mosca doméstica habitualmente no pica, puede transmitir mecánicamente infecciones de tipo bacteriano, vírico o protozoario al anfitrión humano. Las enfermedades infecciosas transmitidas por los dípteros hematófagos se describen en otros capítulos de este libro. Los siguientes apartados tratan solamente de las lesiones asociadas a la picadura de estos insectos y de los efectos de las sustancias salivales introducidas en la piel y los tejidos del ser humano.

Mosquitos

Fisiología y estructura

El mosquito adulto es un insecto de pequeño tamaño que posee patas delicadas, un par de alas, antenas largas y unas piezas bucales muy elongadas adaptadas a la perforación y la aspiración. Las dos principales familias de mosquitos (Culicidae), Anophelinae y Culicinae, comparten ciertas similitudes en sus ciclos vitales y en su desarrollo. Depositan los huevos en el agua o en su proximidad y se alimentan de néctar y de azúcares. Las hembras de la mayoría de especies se alimentan también de sangre, la cual es necesaria para cada puesta de 100-200 huevos. Las hembras se alimentan de sangre cada 2-4 días. En el acto de alimentarse, la hembra inyecta saliva, con lo que produce una lesión mecánica y puede transmitir enfermedades o producirse reacciones inmunes inmediatas o retardadas.

Epidemiología

Dentro de la familia Anophelinae, el género *Anopheles* engloba las especies responsables de la transmisión del paludismo al ser humano. En los trópicos, estos mosquitos crían en relación con las lluvias. La capacidad de estas especies de transmitir el paludismo es variable, y en cada área geográfica el número de especies que actúan como vectores de la enfermedad es pequeño. *Anopheles gambiae* es un importante vector del paludismo en el África subsahariana.

Los mosquitos del género *Aedes*, el género más amplio dentro de la subfamilia Culicinae, se localizan en todos los habitat? desde los trópicos al Ártico. Esta especie pueden llegar a desarrollar una población muy numerosa en regiones pantanosas o de tundra, en pastos o en zona inundadas, y ejerce un gran impacto sobre la vida salvaje, el ganado y el ser humano. *Aedes aegypti*, el mosquito de la fiebre amarilla, suele desarrollarse en recipientes hechos por el ser humano (floreros, zanjas, botes) y es el vector primario de la fiebre amarilla y del dengue en los ambientes urbanos de todo el mundo.

Enfermedades clínicas

La lesión mecánica producida por el mosquito al alimentarse suele ser mínima, pero puede acompañarse de cierto dolor e irritación. A la picadura le sigue en cuestión de minutos la aparición de una vesícula pequeña y plana rodeada de un halo rojo. La reacción retardada consiste en picor, tumefacción y enrojecimiento de la región afectada. Como resultado del rascado puede producirse una infección secundaria.

Tratamiento, prevención y control

La picadura de un mosquito no suele obligar al paciente a recabar asistencia médica, a no ser que presente una infección secundaria. Los anestésicos locales o los antihistamínicos pueden ser útiles para tratar las reacciones a la picadura.

Las medidas preventivas en áreas infestadas por mosquitos comprenden el empleo de mosquiteras en las ventanas, mallas y ropa protectora. Los repelentes para insectos tipo DEET suelen ser eficaces. En algunas regiones han tenido éxito las medidas de control de los mosquitos basadas en el uso de insecticidas.

Jejenes, cínipes y mosquitos de agua

Fisiología y estructura

Los ceratopogónidos representan una gran variedad de himenópteros de pequeño tamaño que reciben el nombre de jejenes, cínipes y mosquitos de agua. La mayoría de los mosquitos que atacan al ser humano pertenecen al género *Culicoídes;* son pequeños (0,5 a 4 mm de longitud) y suficientemente delgados como para atravesar las mallas de los mosquiteros normales. Las hembras chupan sangre y suelen alimentarse ai atardecer, momento en el que pueden atacar en masa.

Epidemiología

Estos insectos pueden llegar a constituir una plaga en las playas y áreas de esparcimiento cercanas a marismas de agua salada. Los del género *Culicoídes* son los principales vectores de la filariosis en África y en los trópicos del Nuevo Mundo.

Enfermedades clínicas

Las piezas bucales de los cínipes tienen forma de bisturí **y** su picadura es dolorosa. Las lesiones locales producidas por la picadura pueden durar horas o días.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento local es paliativo, con lociones, anestésicos y medidas antisépticas. El tratamiento de las zonas de cría con pesticidas y repelentes puede ser útil frente a alguna de las especies implicadas con mayor frecuencia en estas plagas.

Flebótomos

Fisiología y estructura

Los flebótomos pertenecen a la única subfamilia de Psychodidae: Phlebotominae. Son insectos pequeños (1 a 3 mm), delgados, peludos, de vuelo débil que succionan la sangre del ser humano, perros y roedores. Transmiten varias infecciones, como la leishmaniosis (véase tabla 87-2). El insecto hembra contrae la infección cuando se alimenta de un individuo infectado.

Epidemiología

Las larvas de los flebótomos se desarrollan en ambientes no acuáticos, como el suelo húmedo, las paredes de piedra y los montones de escombros. En muchas áreas los flebótomos representan una plaga. Actúan también como vectores de enfermedades infecciosas, como la leishmaniosis en el Mediterráneo, Oriente Medio, Asia, India y Sudamérica.

Enfermedades clínicas

La picadura puede ser dolorosa y pruriginosa. Las personas sensibilizadas pueden sufrir una reacción alérgica. La fiebre por flebótomos se caracteriza por cefalea frontal importante, malestar, dolor retroorbitario, anorexia y náuseas.

Tratamiento, prevención y control

Los flebótomos son sensibles a los insecticidas, que deben aplicarse a las zonas de cría y a los mosquiteros de las ventanas. También pueden resultar útiles varios repelentes de insectos.

Simúlidos

Fisiología y estructura

Los miembros de la familia Simuliidae reciben el nombre común de **moscas negras** o **moscas de los bueyes** o **búfalos.** Miden de 1 a 5 mm de longitud, su dorso presenta una joroba y sus piezas mandibulares están formadas por seis «cuchillas» capaces de cortar la piel (figura 87-8). Los simúlidos son insectos hematófagos y se crían en las corrientes de aguas rápidas y en los ríos. Revisten una notable importancia como vectores de la oncocercosis (véase tabla 87-2).



FIGURA 87-8. Mosca negra (género *Simulium),* el vector de la oncocercosis. (Por cortesía del Dr. S Meredith. In Peters W: *A colour atlas af arthropods in clinicat medicine,* London, Wolfe, 1992.)

Epidemiología

Este tipo de moscas son frecuentes en África y en Sudamérica, donde actúan como vectores de la oncocercosis. En Norteamérica se encuentran en las regiones de los lagos de Canadá y en el norte de EE.UU. En estas áreas se comportan como una plaga para pescadores y cazadores. En grandes cantidades pueden producir una pérdida significativa de sangre y plantean un problema importante para la salud de animales salvajes; domésticos.

Enfermedades clínicas

En el ser humano se han observado varios tipos de respuesta frente a la picadura de estas moscas. La picadura de la hembra puede romper la superficie de la piel y provocar un sangrado que continúa durante algún tiempo tras la marcha del insecto. En el sitio de la picadura aparece una clara mancha hemorrágica. La picadura es dolorosa **y** se acompaña de inflamación local, picor y edema.

La reacción local también puede acompañarse de una respuesta sistémica que varía de acuerdo con el número de picaduras y la sensibilidad del individuo. Este síndrome se conoce como la fiebre de la mosca negra y se caracteriza por cefalea, fiebre y adenitis. Normalmente desaparece en 48 horas y se considera que constituye una reacción de hipersensibilidad a las secreciones salivales de la mosca.

Además de la respuesta local y sistémica a la picadura de la mosca, se ha descrito un síndrome hemorrágico tras la picadura de simúlidos en ciertas áreas de Brasil. Este síndrome recuerda la púrpura trombótica trombocitopénica y se caracteriza por he-

morragias cutáneas locales y diseminadas asociadas a hemorragias mucosas. Se cree que este síndrome hemorrágico puede deberse a un fenómeno de hipersensibilidad o a la respuesta a una toxina tras la picadura de un gran número de moscas.

Diagnóstico

La picadura de los simúlidos se caracteriza por un punto de sangre seca y una hemorragia subcutánea en el sitio de la herida. En individuos con síndrome hemorrágico, el número de trombocitos es bajo; en cerca de la mitad de los pacientes se observa una prolongación del tiempo de sangría y retracción defectuosa del coágulo.

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento incluye las medidas paliativas habituales (p. ej., anestésicos, antihistamínicos, lociones) para aliviar el prurito y el edema local. Los pacientes con síndrome hemorrágico logran una notable mejoría tras el tratamiento con corticoides.

Las medidas preventivas consisten en el empleo de ropa adecuada. En general, los repelentes de insectos son ineficaces contra los simúlidos. Se consigue cierto control mediante el vertido de insecticidas en los ríos y riachuelos.

TÁBANOS

La familia Tabanidae está formada por especies que afectan principalmente a los animales, como el tábano del caballo, el tábano del ciervo, el tábano del buey, la mosca del mango, etc. Son insectos grandes, que miden de 7 a 30 mm. Los machos se alimentan de jugos de plantas, mientras que las hembras lo hacen de sangre. Como consecuencia de la picadura, la hembra ocasiona una herida grande que rezuma sangre, y que lame a continuación. El insecto puede actuar como vector mecánico de enfermedades infecciosas cuando sus piezas bucales se contaminan al alimentarse de un anfitrión y transferir el patógeno al siguiente. No se considera que el tábano constituya un vector importante de enfermedades infecciosas en el ser humano.

MOSCAS MUSCOIDES

Fisiología y estructura

Dentro de la denominación de moscas muscoides se incluyen insectos destacados, como la mosca doméstica, *Musca domestica;* la mosca de los establos, *Stomoxys calcitrans,* y la **mosca tsetse,** del género *Glossina.* Las moscas de los establos, que muchas veces se confunden con las domésticas, son verdaderas hematófagas, capaces de actuar como vector mecánico a corto plazo de varias infecciones por bacterias, virus y protozoos. La mosca tsetse (figura 87-9) también es una mosca que pica y que actúa como vector biológico y anfitrión intermedio para los patógenos implicados en la tripanosomiosis africana, *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Trypanosoma bruce: gambiense.* La mosca común representa un género que no pica ni contamina. Sin embargo, debido a sus hábitos alimentarios y de vida, transmite de forma mecánica diversos microorganismos al ser humano.

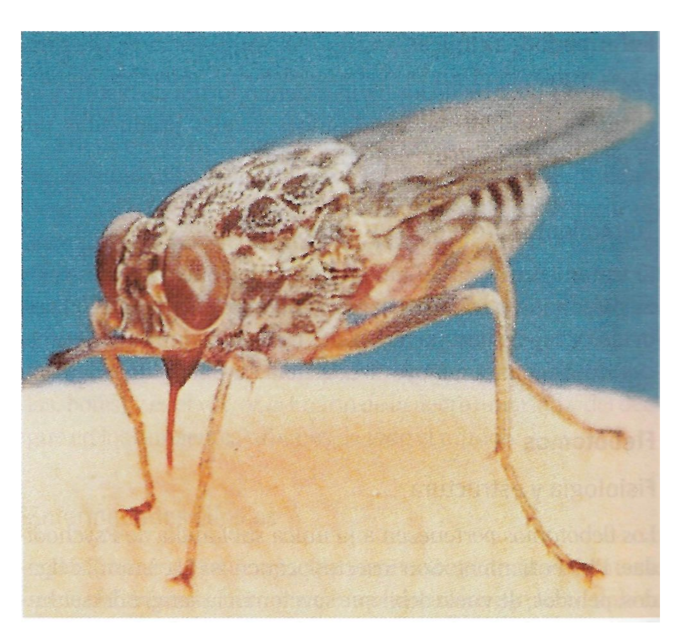


FIGURA 87-9. Mosca tsetse, el vector de la tripanosomiosis africana. (Por cortesía de la *Fundación Welcome, Ltd, Berhamsted.* Tomado de Peters W: *A colour atlas of arthropods in ciinical medicine,* tondon, 1992, Wolfe.)

Epidemiología

La mosca tsetse se encuentra en las regiones orientales y centrales de África, donde cobra un gran protagonismo desde el punto de vista médico y veterinario como vector de un número variable de tripanosomas que infectan al ser humano y a los animales. La distribución de la mosca doméstica y de la de los establos es cosmopolita, y ambas son indicadoras de un mal control sanitario. La mosca doméstica, M. *domestica,* deposita sus huevos sobre cualquier tipo de materia que pueda servir de alimento a las larvas en desarrollo (heces, basura, plantas en descomposición). Las moscas de los establos suelen hacerlo en materia vegetal húmeda y en proceso de degradación, como los montones de hierba cortada o de abono orgánico en comunidades suburbanas.

Prevención y control

El control de la población de moscas tsetse ha sido problemático debido a su amplia distribución en áreas rurales y subdesarrolladas. Los repelentes de insectos y los insecticidas pueden ser útiles contra las moscas adultas. La mejora de las condiciones sanitarias reviste la máxima importancia para el control de la mosca doméstica. Los restos de las plantas deben protegerse de la lluvia o destruirse.

MOSCAS QUE PRODUCEN MIASIS

El término **miasis** se aplica a la enfermedad producida por larvas que viven como parásitos en los tejidos humanos. Desde el punto de vista clínico, las miasis pueden clasificarse de acuerdo con la parte del organismo afectada (p. ej., miasis nasal, genital, urinaria). El número de moscas productoras de miiosis y la diversidad en ciclos vitales es enorme. En este apartado sólo se tratará de las relaciones con el organismo anfitrión y de las Iocalizaciones predilectas de algunas de las especies más importantes.

Una **miasis específica** hace referencia a la miiosis producida por una mosca que requiere un anfitrión para el desarrollo de su estado larvario. Un ejemplo importante es el moscardón humano, *Dermatobia hominis,* que se encuentra en las regiones húmedas de México y de Centro y Sudamérica. El moscardón adulto fija los huevos al abdomen de mosquitos o moscas hematófagas, que, a su vez, distribuyen los huevos mientras se alimentan de la sangre de un animal o del ser humano. Las larvas entran en la piel a través de la herida creada por la picadura del insecto. Las larvas se desarrollan en 40-50 días, y durante este tiempo aparece una lesión dolorosa e indurada. Cuando las larvas llegan a la madurez, abandonan al anfitrión para convertirse en pupas. La lesión resultante puede tardar meses en curar y sufrir una infección secundaria. Si la larva muere antes de dejar el anfitrión, se forma un absceso.

Una **miasis semiespecífica** es la debida a moscas que normalmente dejan los huevos sobre animales o plantas en descomposición, pero que también se pueden desarrollar en un organismo anfitrión cuando su entrada se ve facilitada por la existencia de heridas o erosiones. Como representantes de este grupo se encuentran el género *Phaenicia,* la moscarda *(Coclhiomya)* y las moscas del género *Phormia.* La distribución de estas moscas es universal y su presencia guarda relación directa con condiciones sanitarias deficientes. Ocasionalmente depositan los huevos en las erosiones o heridas abiertas de animales y del ser humano. Otro grupo causante de miasis en el ser humano es el de la mosca de la carne o sarcofágida. La distribución de estas moscas es universal y suelen alimentarse de materia en descomposición. Pueden depositar sus larvas en alimentos que, al ser ingeridos, pueden actuar como fuente de infección.

Las moscas que producen las **miasis accidentales** no tienen la necesidad de desarrollarse en un anfitrión. La infección accidental puede producirse cuando los huevos son depositados sobre las aberturas oral o genitourinaria y las larvas resultantes logran acceder al tubo digestivo o al aparato genitourinario. Entre las moscas que pueden producir una miiosis accidental se encuentra M. *domestica,* la mosca común.

PIOJOS HEMATÓFAGOS

Fisiología y estructura

Aunque son varias las especies de piojos *(Anoplura)* que infestan al ser humano como parásitos hematófagos, en medicina únicamente reviste importancia el **piojo del cuerpo** como vector de las rickettsias implicadas en el tifus y la fiebre de las trincheras o como vector de la espiroqueta de la fiebre recurrente (véase tabla 87-2). El piojo del cuerpo, *Pediculus humanus,* y el **piojo del cabello,** *Pediculus humanus capitis,* tienen el cuerpo aplanado, alargado, sin alas, con tres pares de patas y unas piezas bucales adaptadas para perforar la piel y aspirar sangre (figura 8 7-10). La ladilla o **piojo del pubis,** *Phthiruspubis,* posee un abdomen corto en forma de cangrejo dotado de ganchos en la segunda y tercera patas (figura 87-11).

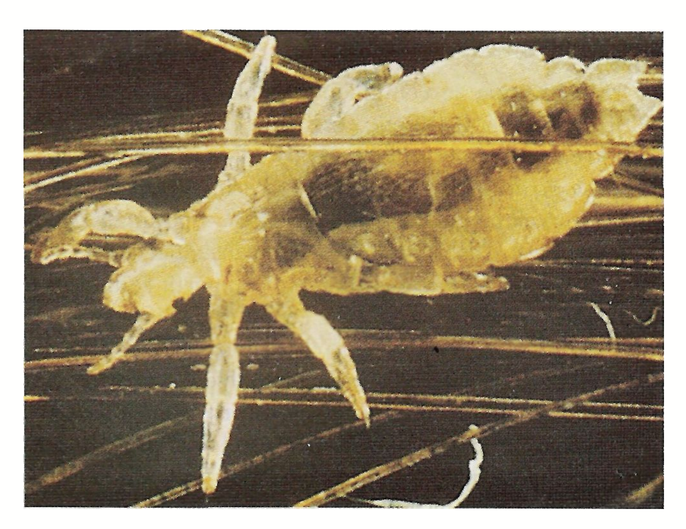


FIGURA87-10. Piojo del cuerpo *(P. humanus).* (Por cortesía de Oxford Scientific Films, Ltd [Dr. RJ Warren]. In: PetersW. Acolouratlasof arthropods ¡n clinical medicine, tondon, 1992, Wolfe.)



FIGURA 87-11. Ladilla *(P. pubis).* (Por cortesía del Dr. RV Southcott; tomado de Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine,* London, 1992, Wolfe.)

Epidemiología

Es frecuente que se comuniquen epidemias de piojos en EE.UU., particularmente entre escolares de corta edad. El piojo de la cabeza habita en los cabellos y se transmite por contacto físico o al compartir sombreros o peines. Las ladillas sobreviven al alimentarse de la sangre que aspiran alrededor del vello púbico o del área perianal. Se transmiten de una persona a otra por contacto sexual o al compartir sanitarios o toallas. El piojo del cuerpo suele encontrarse en la ropa. Al contrario que el piojo del cabello o el del vello púbico, se desplaza a la superficie del cuerpo para alimentarse y regresan a las prendas de ropa que los alojan tras haberse alimentado. Todos los piojos inyectan líquido salival en el organismo humano tras la ingestión de la sangre, causando un grado variable de sensibilización en el anfitrión humano.

Enfermedades clínicas

La principal característica de la infestación por piojos **(pediculosis)** es un picor extremo. Los pacientes pueden presentar pápulas rojas pruriginosas alrededor de orejas, cara, cuello y hombros. Puede también acompañarse de infección secundaria y adenopatía regional.

Diagnóstico

El diagnóstico se efectúa por demostración de la presencia del piojo o de sus huevos en un paciente que refiere prurito. Es frecuente que el afectado haya observado la presencia de insectos y que el diagnóstico pueda hacerse por vía telefónica. Los huevos, conocidos como liendres, son objetos redondeados de color blanco que se encuentran fijados al tallo del cabello (piojos de cabello y del vello púbico) o en la ropa (piojos del cuerpo).

Tratamiento, prevención y control

La loción de hexacloruro de gammabenceno (lindano) aplicada a todo el cuerpo para que actúe a lo largo de un período de 24 horas es un método eficaz para tratar las pediculosis. Los piojos adultos localizados en la ropa deben destruirse mediante la aplicación de lindano o de polvo de DDT o por ebullición. Los piojos pueden vivir en el entorno hasta dos semanas; de manera que artículos como cepillos, peines y ropa de cama deben tratarse con un pediculicida o hirviéndolos.

La mejor estrategia para la prevención primaria es la formación y la práctica de unos hábitos higiénicos apropiados. La prevención secundaria puede hacerse mediante una política de controles habituales (p. ej., inspección del cuero cabelludo) en colegios, escuelas infantiles, campos militares u otras instituciones. En individuos sometidos a un riesgo elevado en condiciones de hacinamiento puede ser necesario emplear repelentes.

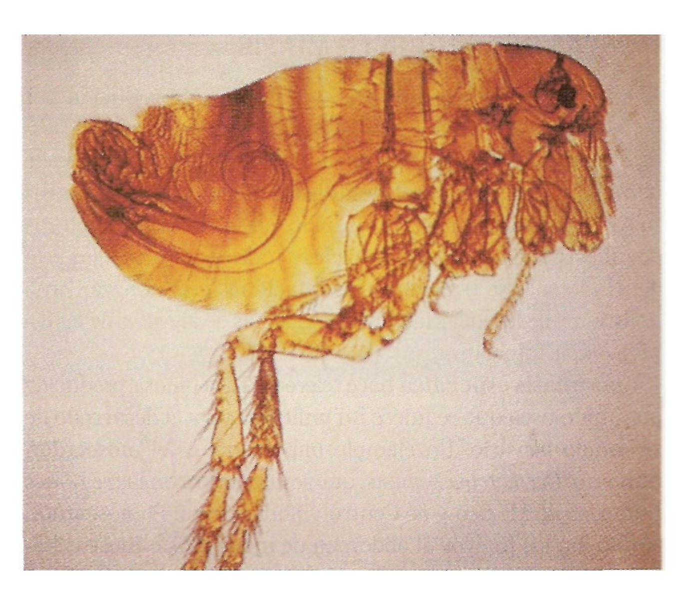


FIGURA 87-12. Pulga. (Tomado de Peters W: *A colour atlas ofarthropods in clinical medicine,* London, 1992, Wolfe.)

PULGAS

Fisiología y estructura

Las pulgas *(Siphonaptera)* son pequeños insectos sin alas con un cuerpo comprimido en sentido lateral y largas patas adaptadas para el salto (figura 87-12). Sus piezas bucales están adaptadas para aspirar o «trasvasar» la sangre del anfitrión.

Epidemiología

La distribución de las pulgas es cosmopolita. La mayoría de las especies está adaptada a un anfitrión concreto. Sin embargo, pueden alimentarse de sangre humana, principalmente cuando no encuentran su anfitrión preferido. Las pulgas son importantes como vectores de la peste y del tifus murino. as: como anfitriones intermedios de cestodos del perro *(Dipylidium caninum)* y de los roedores (especies de *Hymenokpis)* que. ocasionalmente, pueden llegar a infectar al ser humano.

En contraste con la mayoría de pulgas, que no invaden el integumento humano, la **larva de la pulga,** *Tunga penetrans.* puede ocasionar daños considerables al invadir de forma activa la piel. La hembra excava túneles en la piel, sobre todo bajo las uñas o entre los dedos de los pies, donde aspira la sangre y deposita los huevos. Esta especie se encuentra en regiones tropicales y subtropicales de América, así como en África y el lejano Oriente. No se considera que transmita patógenos humanos.

Enfermedades clínicas

Como sucede con la picadura de otros artrópodos hematófagos, la picadura de pulga provoca la formación de una lesión pruriginosa y eritematosa, de gravedad variable que depende de la intensidad de la infestación y de la sensibilidad de la persona picada. La irritación producida por la saliva de la pulga puede producir

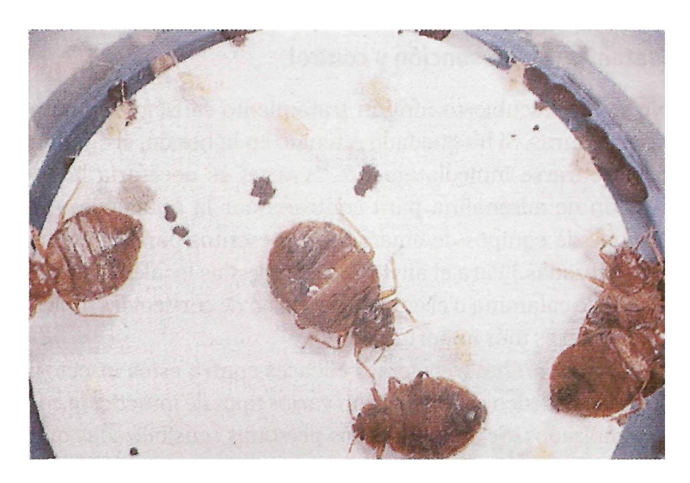


FIGURA 87-13. Chinches *(C. lectularius).* (Tomado de Peters W: *A colour atlas ofarthropods in clínica! medicine,* London, 1992, Wolfe.)

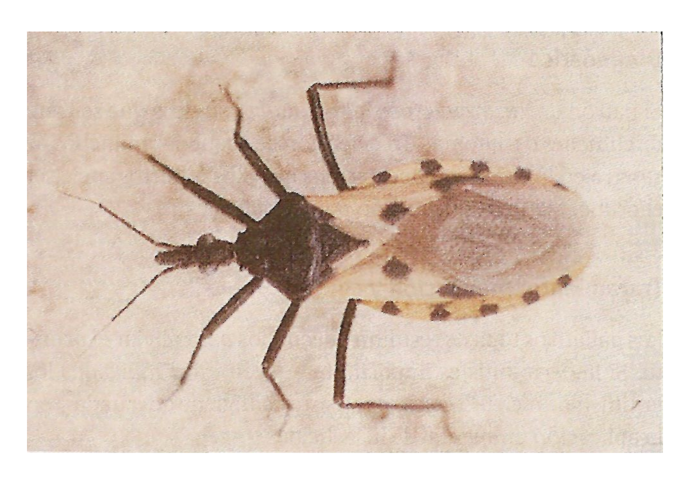


FIGURA 87-14. Triatoma. (Por cortesía del Dr. D Minter. In Peters W: *A colour atlas ofarthropods in clinica! medicine,* London, 1992, Wolfe.)

una serie de hallazgos clínicos que comprenden desde una pequeña roncha rojiza hasta una erupción eritematosa difusa. La infección secundaria puede constituir una complicación.

La invasión cutánea por larvas produce una pápula eritematosa, dolorosa y pruriginosa. El tejido infestado puede sufrir inflamación y ulceración importantes. La infección secundaria es frecuente. En los casos graves, la infestación puede complicarse por tétanos o gangrena gaseosa, las cuales pueden hacer necesaria la amputación.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infestación por pulgas se infiere en un paciente que sufre una picadura enojosa y que tiene un perro o un gato. La exploración del paciente y del animal suele poner de manifiesto la presencia del insecto característico. El diagnóstico de tungiosis se hace al detectar la porción oscura del abdomen del insecto que protruye de la superficie de la piel del centro de una lesión inflamatoria.

Tratamiento, prevención y control

En la mayoría de picaduras de pulga solamente está indicado el tratamiento paliativo con fármacos antipruriginosos y antihistamínicos. Está indicada la eliminación quirúrgica de la larva de *Tunga.*

Los insecticidas comercializados pueden controlar las pulgas en su origen. La aplicación de repelentes tópicos puede conferior protección frente a las picaduras de pulga. También es una medida preventiva eficaz el uso de collares o polvos antipulgas en los animales domésticos.

CHINCHES

Fisiología y estructura

Se distinguen dos tipos específicos de chinches: la **chinche de la cama y** las **triatomas** (chinches americanas) (figuras 87-13 y 87-14). Ambos tipos de chinche se caracterizan por tener una larga probóscide que se repliega bajo el vientre del insecto cuando no la necesita. La chinche de la cama *(Cimex lectularius)* es un insecto de color marrón rojizo de aproximadamente 4-5 mm. Tiene unas alas cortas, pero no puede volar. La triatoma o **chinche «Desadora»** tiene unas marcas de color amarillo o naranja sobre el cuerpo y una cabeza elongada. Las triatomas tienen alas y se trasladan volando.

Epidemiología

Los hábitos de la chinche y de la triatoma son nocturnos y se alimentan indiscriminadamente de la mayoría de los mamíferos. La distribución de las chinches es cosmopolita, pero las triatomas se limitan al continente americano. Las chinches se esconden durante la noche en las grietas y las hendiduras de las estructuras de los muebles de madera, bajo el papel pintado de las paredes, en los rebordes de los colchones y en los resortes. Las triatomas viven en las grietas y las hendiduras de las paredes y de los techos de paja. Las chinches no juegan ningún papel en la transmisión de enfermedades al ser humano; sin embargo, las triatomas son importantes vectores de la enfermedad de Chagas (véanse tabla 8 7-2 y capítulo 83).

Enfermedades clínicas

Las mordeduras de las chinches y triatomas producen lesiones que oscilan desde pequeñas marcas rojas hasta ampollas hemorrágicas. Las chinches tienden a picar de manera lineal en el tronco y los brazos, mientras que las triatomas lo hacen más a menudo en la cara. El edema periorbitario clásico secundario a la picadura de triatoma se conoce como el **signo de Romana.** La intensidad de la reacción a la picadura depende del grado de sensibilización del paciente. Además de producir lesiones locales, las chinches pueden asociarse a trastornos nerviosos e insomnio tanto en niños como en adultos.

Diagnóstico

El patrón de localización de las picaduras sugiere que se trata de chinches o triatomas. La detección de pequeñas manchas de sangre en la cama o de los mismos insectos muertos suele ser el primer signo de infestación por chinches.

Tratamiento, prevención y control

Los paliativos tópicos resultan adecuados para aliviar el prurito. Si la dermatitis es importante pueden estar indicados los antihistamínicos. El control consiste en higiene adecuada y en la aplicación ambiental de insecticidas.

INSECTOS CON AGUIJÓN

Fisiología y estructura

El orden Hymenoptera comprende abejas, avispas, avispones y hormigas. El aparato femenino para la puesta de huevos modificado funciona como aguijón y se emplea para la defensa o para la captura de una presa para comer. Los miembros del orden Hymenoptera se caracterizan por la complejidad de su estructura social, sus castas y sus complejas colmenas o nidos.

Epidemiología

Dentro del orden de los himenópteros, las abejas, o Apidae, viven en complejas organizaciones sociales, como las colmenas o nidos subterráneos menos estructurados. Desde el punto de vista del ser humano, sólo deben preocupar las abejas productoras de miel y los abejorros por su capacidad de producir picaduras. En Vespidae se incluyen avispas, avispones y la avispa del papel; son insectos agresivos y una de las causas más frecuentes de picaduras en el ser humano. En el acto de picar, el insecto inserta la vaina del aguijón para abrir una herida. A esto sigue la inmediata punzada con el aguijón y la inyección de veneno.

Un grupo de hormigas que levanta cierta preocupación en EE.UU. es la hormiga de fuego, *Solenopsis invicta.* Son particularmente frecuentes en los estados del sudeste de EE.UU. Permanecen bien camufladas en grandes montones de tierra de superficie endurecida y atacan cuando se las molesta. Muerden a su víctima con poderosas mandíbulas y la pican repetidamente.

Enfermedades clínicas

Se estima que cada año mueren entre 50 y 100 personas en EE.UU. por reacciones a las picaduras de himenópteros. Con sólo diez picaduras ya se pueden desarrollar reacciones tóxicas importantes, como fiebre y calambres musculares. La consecuencia más seria de una picadura es la reacción alérgica, pero también pueden producir prurito, edema, dolor y sensación de calor en el sitio de la picadura. Se han registrado algunos casos de muerte por anafilaxia tras la picadura de avispas.

Tratamiento, prevención y control

No se ha descubierto ningún tratamiento satisfactorio para las picaduras. Si ha quedado retenido en la herida, el aguijón debe retirarse inmediatamente. A veces es necesaria la inyección de adrenalina para contrarrestar la anafilaxia. (Se dispone de equipos de emergencia prescritos para personas sensibilizadas.) Para el alivio de las molestias locales es útil la loción de calamina o el empleo de crema de corticoides tópica si la lesión es más importante.

Aunque no hay repelentes eficaces contra estos insectos, sus nidos pueden destruirse con varios tipos de insecticida comercializados. Se aconseja a las personas sensibilizadas que eviten las áreas habitadas por himenópteros.

CASO CLÍNICO Y PREGUNTAS

Una madre acude a consulta con su hija de 4 años porque refiere picor en las manos. La niña permanece en una escuela infantil durante el día mientras su madre trabaja. La niña había presentado picor intenso y una erupción en las manos y brazos desde hacía 2 semanas. El picor empeoró hasta llegar a interferir con el sueño. En la exploración física la niña estaba bien nutrida y cuidada. La piel de muñecas, manos y antebrazos estaba roja y excoriada. Se observaban varios «túneles» serpiginosos a los lados de los dedos, en la cara ventral de las muñecas y en el pliegue poplíteo. Varios de estos túneles estaban inflamados y empezaban a formar pústulas. La madre refirió que varios niños de la guardería empezaban a presentar el mismo trastorno.

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
2. ¿Cómo debe confirmarse el diagnóstico?
3. ¿Cómo debe tratarse a esta niña y qué consejos deben darse a la madre como prevención?
4. ¿Requiere la niña tratamiento antibiótico? Si es así, ¿cuál?
5. ¿Qué debería hacerse con el resto de niños de la escuela infantil?

Bibliografía

Binford CH, Connor DH: *Pathology of tropical and extraordinar¿ diseases,* vol 3, Washington, 1976, Armed Forces Institute of Pathology.

Fritsche TR: Arthropods of medical importance. In Murray PR et al, editors: *Manual of clinical mícrobiology,* ed 8, Washington. 2003, American Society for Microbiology.

Markell EK, John DT, Krotoski WA: *Markell and Voges medical parasitology,* ed 8, Philadelphia, 1999, WB Saunders.

Najarían HFf: *Textbook of medical parasitólogo,* Baltimore, 1967. Williams & Wilkins.

Peters W: *A colour atlas of arthropods in clinical medicine,* London. 1992,Wolfe.

Strickland GT: *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases,* ed 8, Philadelphia, 2000, WB Saunders.

Van Horn KG et al: Copepods associated with a perirectal abscess and copepod pseudo-outbreaks in stools for ova and parasite examinations, *Diagn Microbiol Infect Dis* 15:561-565, 1992.

CAPÍTULO 88

Papel de los parásitos en la enfermedad

Este capítulo ofrece un resumen de los parásitos (protozoos y helmintos) asociados con mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano. A pesar de que muchos parásitos se asocian a un único sistema orgánico (p. ej., tubo digestivo) y, en consecuencia, originan un proceso patológico que afecta a dicho sistema, algunas de las manifestaciones más espectaculares de las parasitosis se producen cuando el parásito abandona su localización «normal» en el cuerpo humano. De igual modo, varios parásitos diferentes pueden originar un síndrome patológico semejante. Puesto que el abordaje terapéutico a adoptar frente a una parasitosis determinada puede variar en gran medida en función del agente etiológico y un gran número de tratamientos antiparasitarios son relativamente tóxicos, es conveniente elaborar un diagnóstico diferencial que englobe los parásitos implicados con una probabilidad mayor en el cuadro con el fin de orientar tanto el diagnóstico definitivo como la selección de un tratamiento adecuado.

Con el fin de determinar la posibilidad de una parasitosis, el significado de cualquier dato microbiológico, la necesidad de administrar un tratamiento y el fármaco a emplear, es preciso tener en cuenta numerosos factores, como los antecedentes de exposición (p.ej., viaje a un área endémica), la posible dosis infecciosa y/o carga del organismo, la utilización de medidas profilácticas (p. ej., profilaxis frente al paludismo), y el estado inmunológico del anfitrión, ya que tanto el desarrollo como el pronóstico de una parasitosis dependen frecuentemente de factores distintos de la virulencia innata del organismo etiológico. La presentación de una parasitosis dada puede ser bastante diferente en un viajero no inmunizado que visita una región endémica frente a un residente semiinmunizado de la misma. De manera semejante, las estrategias terapéuticas y profilácticas también difieren en cada caso.

Este capítulo ofrece un listado muy amplio de los diversos parásitos asociados con frecuencia a infecciones en localizaciones corporales específicas y/o manifestaciones clínicas específicas (tabla 88-1). Se pretende que esta información resulte de utilidad en el diagnóstico diferencial y en la selección de las muestras clínicas que con mayor probabilidad permitirán elaborar un diagnóstico etiológico específico. Otros factores que podrían revestir una cierta importancia en la determinación de la frecuencia relativa con que algunos parásitos producen enfermedad (p. ej., antecedentes de viajes y de exposición, presentaciones clínicas específicas) se recogen en capítulos diferentes de esta obra, o bien en los textos de referencia más completos citados en este u otros capítulos.

Bibliografía

Cohén J, Powderly WG, editors: *Infectious diseases,* ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier.

Connor DH et al, editors: *Pathology of infectious diseases,* Stamford, Conn, 1997, Appleton & Lange.

Cook G, Zumala A, editors: *Mansons tropical diseases,* ed 21, London, 2003, Elsevier Science.

García LS, editor: *Diagnostic medicalparasitology,* ed 4, Washington, 2001, ASM Press.

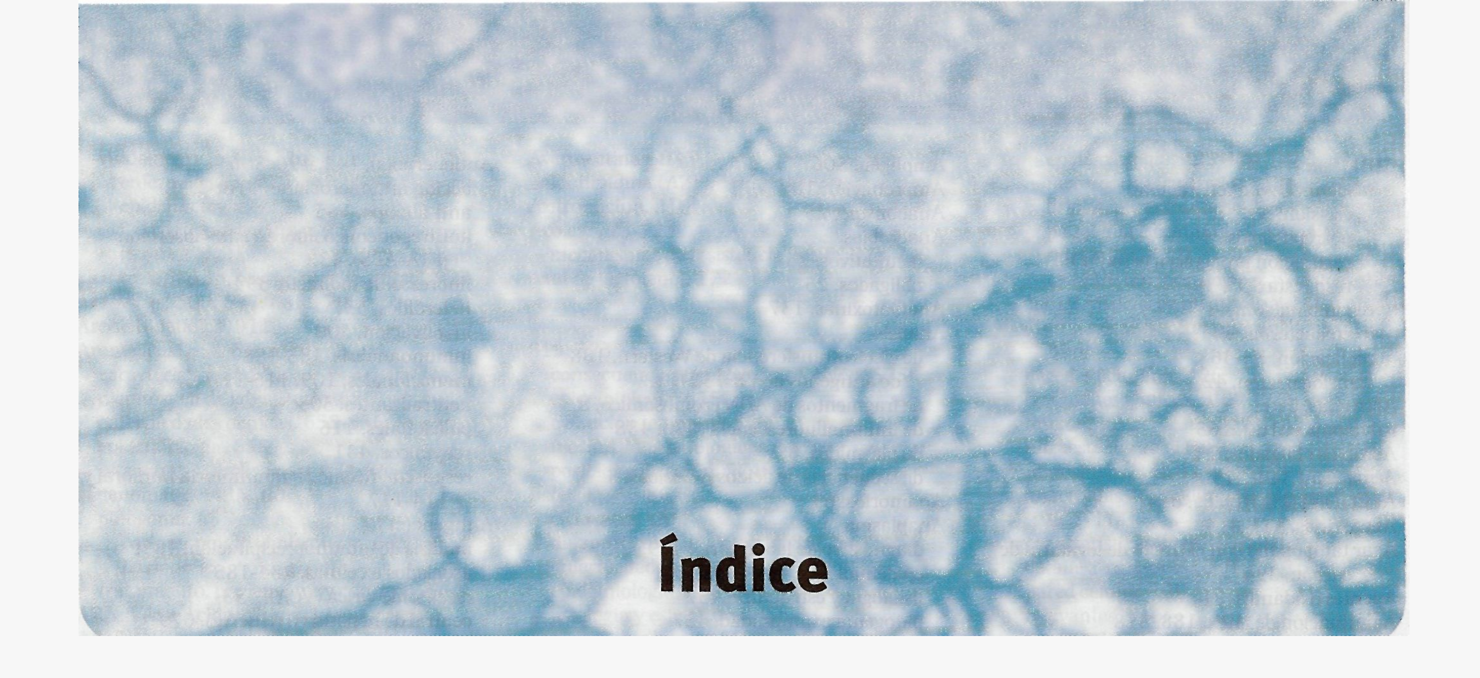
TABLA 88-1. Resumen de parásitos ,asociados a enfermedad en el ser humano

Sistema afectado y enfermedad	Patógenos
Sangre	
Paludismo	Género *Plasmodium*
Babesiosis	Género *Babesia*
Filariosis	*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi,* género *Mansonella, Loa loa*
Médula ósea	
Leishmaniosis	*Leishmania donovani, Leishmania trópica*
Sistema nervioso central	
Meningoencefalitis	*Naeglería fowlerí, Trypanosoma brucei gambiense, Trypanosoma brucei rhodesiense, Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii,* microsporidios
Encefalitis granulomatosa	Género *Acanthamoeba, Balamuthia mandriüarís*
Lesiones tipo masa Absceso cerebral	*T. gondii, Taeniasolium, Schistosoma¡aponicum,* género *Acanthamoeba, B. mandríllaris*
Meningitis eosinófila Paludismo cerebral	*Angiostrongylus cantonensis,* género *Toxocara* (larva migratoria visceral), *Plasmodium falciparum*
Paragonimiosis cerebral	*Paragonumus westermani*
Ojo	
Queratitis	Género *Acanthamoeba,* microsporidios *(Nosema,* género *Microsporidium, Encephalitozoon hellem), Onchocerca volvulus*
Coriorretinitis/conjuntivitis	*T. gondii, 0. volvulus, L. loa*
Cisticercosis ocular (lesión tipo masa)	*T. solium*
Toxicariosis	Género *Toxocara* (remeda el retinoblastoma)
Tubo digestivo	
Prurito anal	*Enterobius vermicularis*
Colitis	*Entamoeba histolytica, Balantidium coli*
Diarrea/disentería	*E. histolytica, Giardia lamblia (duodenalis),* microsporidios, *Cryptosporídium parvum, Cyclospora cayetanensis, Isospora belli, Schistosoma mansoni, Strongyloides stercoralis, Tríchurís tríchiura*
Megacolon tóxico	*Trypanosoma cruzi*
Obstrucción/perforación	*Ascarís lumbricoides, Fasciolopsis buski*
Prolapso rectal	*T. tríchiura*
Hígado, bazo	
Absceso	*E. histolytica, Fasciola hepática*
Hepatitis	Microsporidios *(Encephalitozoon cuniculi, Nosema connori), T. gondii*
Obstrucción biliar	*A. lumbricoides, F. hepática, Opisthorchis (Clonorchis) sinensis*
Cirrosis/hepatoesplenomegalia	*L. donovani, L. trópica, Toxocara canis* y *T. cati* (larva migratoria visceral), *S. mansoni, S. japonicum*
Lesiones tipo masa	*T. solium, Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis*
Genitourinario	
Vaginitis/uretritis	*Tríchomonas vaginalis, E. vermicularis*
Insuficiencia renal	Género *Plasmodium, L donovani*
Cistitis/hematuria	*Schistosoma haematobium, P. falciparum* (fiebre de las aguas negras)

(Continúe,

TABLA 88-1. Resumen de parásitos asociados a enfermedad en el ser humano *(cont.)*

Corazón	
Miocarditis	Microsporidios, *T. gondii, T. cruzi*
Megacardia/ obstrucción cardíaca completa	*T. cruzi*
Pulmón	
Absceso	*£ histolytica, P. westermani*
Nódulo/masa	*Dirofilaria immitis, E. granulosus, E. multilocularis*
Neumonitis	*A. lumbricoides, S. stercoralis,* género *Toxocara, P. westermani, T. gondii, Ancylostoma braziliense*
Sistema linfático	
Linfedema	*W. bancrofti, B. malayi,* otras filarías
Linfadenopatía	*T. gondii,* tripanosomas
Músculo	
Miositis generalizada	*Trichinelta spiralis,* microsporidios, *Sarcocystis lindemanni,* género *Toxocara*
Miocarditis	*Tríchinella spiralis,* microsporidios, género *Toxocara*
Piel y tejido subcutáneo	
Lesión ulcerativa	Género Leishmania, *Dracunculus medinensis*
Nodulo/tumefacciones	*0. volvulus, L. loa, T. cruzi,* género *Acanthamoeba,* género *Toxocara*
Exantema/vesículas	*T. gondii, A. braziliense,* otros gusanos migradores, esquistosomas (dermatitis por cercarías)
Sistémico	
Diseminación general y disfunción multiorgánica	Microsporidios, *P. falciparum, T. gondii, L. donovani, T. cruzi,* género *Toxocara, S. stercoralis, T. spiralis*
Deficiencia de hierro, anemia	Ancilostomas *(Ancylostoma duodenale, Necator americanus)*
Anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B_{12})	*Diphyllobothrium tatum*



Nota: los números de página seguidos de una/y una 1 indican figuras y tablas respectivamente.

Abscesos
cerebrales, por bacterias gramnegativas anaerobias, 424
diagnóstico de enfermedad bacteriana, 217
hepático, aspirado, 424f, 842-843
Acanthamoeba, 869-870
Ácaros. 924-926
folículo humano
enfermedades clínicas, 925
epidemiología, 925
fisiología y estructura, 92 5
tratamiento, 925
sarna. 924f
diagnóstico, 925
enfermedades clínicas, 924
epidemiología, 924
fisiología y estructura, 924
trombicúlidos, larva roja
enfermedades clínicas, 926
epidemiología, 925-926
fisiología y estructura, 925
tratamiento, prevención, y control, 926
.Vacetilglucosamina, 18
Aciclovir (ACV), 505, 507-508. 549
activación, 508f
resistencia, 508
Acido(s)
N-acetilmurámico, 18
dipicolínico, calcio unido, 22
epoteicoico, 195
fólico, antagonistas. 8 33
fosfonacético, 505
fosfonofórmico, 505
lipoteicoicos, 16, 19-20. 196, 240
micólicos, 287
nalidíxico, 211
nucleicos
hibridación, 845
infecciosos, 56
pruebas, 518
peracético, 89
ribonucleico (ARN)
bicatenario (ARNbc). 144
monocatenario. sentido negativo. 597. 619
transferencia celular. 659
teicoicos, 16, 196,254
en estafilococos, 223
estructura, 21f
en pared celular, 19-20
tuberculoesteárico, 287
Acidorresistencia débil, 287
Acinetobacter, 364-365
tinción de Gram, 3 64f
Acrodermatitis crónica atronca, 43 7f
ActA, 273
Áctinobacillus, 3 74
asociados a enfermedad en el ser humano, 374t
Actinomadura, 294
Actinomicetos
enfermedades producidas, 289t
importancia, 288t
aerobios patógenos. 288t
termófilos, 294
tipos, 294
Actinomicosis, 417
abdominal, 418
cerv icofacial, 418f
pélvica, 418
sistema nervioso central, 41 8
torácica, 418
Aclinomycés
aspecto, 418f
colonización, 418f
diagnóstico de laboratorio, 418
enfermedades
asociadas, 416f
clínicas, 417-418
epidemiología, 417
fisiología y estructura, 417
granulos de azufre recogidos en pacientes, 417f
patogenia e inmunidad, 417
tinción de Gram, 417f
tratamiento, prevención, y control. 418-41 9
Activadores transcripcionales, 662
ACV. *Véase* Aciclovir.
Adefovir, 509, 549, 685
Adenilato
ciclasa, 3 78
liemolisina, 378
Adenovirus, 533-539
aspecto histológico. 536f
características especiales. 5 34t
diagnóstico de laboratorio, 5 38-5 39
enfermedades asociadas. 5 34i
enfermedades clínicas. 5 37t
conjuntivitis, 5 38
enfermedades)
respiratoria aguda. 5 37
de vías respiratorias. 537-5 38
faringitis febril aguda. 537
fiebre faringoconjuntiva. 5 3 7
gastroenteritis y diarrea, 5 38
epidemiología, 5 3 7
estructura y replicación, 5 3 3-5 34
evolución temporal. 5381'
mapa genómico. 5 3 5t
mecanismos
de diseminación. 536f
patológicos, 5361
microfotografia electrónica. 5 34
patogeniaeinmunidad. 536-537
principales proteínas, 535t
resúmenes clínicos. 5 37l
terapia de sustitución génica. 5 39
tratamiento, prevención', y control. 5 39
Adhesinas, 824
en bacterias gramnegativas anaerobias. 422
deE. *coli*, 326
para proteínas de superficie. 254
de*Pseudomonas,* 3 58
Adhesión, 17
métodos, 195t
en patogenia bacteriana. 195-] 96
Adiaspiromicosis, 801-803
diagnóstico de laboratorio, 802-80 3
enfermedades clínicas. 802
epidemiología, 801-802
morfología, 801
pulmonar, 802f
tratamiento, 803
/VDN
cadena ramificada, 5.19
clonación, 45f
hibridación, 8
lineal, bicatenario. 533

ADN *(cont.)*
mecanismos de reparación
escisión, 39
posreplicación, 39
reparación propensa a error, 39
respuesta SOS, 39
recombinación, 45
en bacterias, 44
replicación, 35-36
transformación, 42
Adresinas, 101
Adyuvantes, 109, 165
Aerobios obligados, 2 5
Aeromonas, 344-345
Afectación artrogénica, 641
Aflatoxinas, 811-814
Agar tamponado con extracto de levadura de carbón, 394
Agentes oxidantes, 91
Aglutinación de látex, 188, 518
Aglutininas frías, 446
Agretopo, 128
Aislamiento
de nivel 4, 624
vírico
cultivo celular, 516
detección, 516-517
interpretación de resultados de cultivo, 517
Alarmonas, 33
Alcaloides del cornezuelo, 814
Alcoholes, 93
Aldehidos, 91
Alfavirus, 637-645
cápsides, 637
diagnóstico de laboratorio, 644
epidemiología, 642-643
enfermedades clínicas, 644
estructura y replicación, 637-639
morfología, 639
patogenia e inmunidad, 640-641
patrones de transmisión, 634f
respuesta inmunitaria frente, 641-642
síndromes patológicos producidos, 642f
tratamiento, prevención, y control, 644-645
Aliaminas, 725-726
mecanismos de resistencia, 730
Aloinjertos, 151
Alternarla, en preparación de azul de lactofenol, 79 8f
AM. *Véase* Antígeno, de membrana.
Amantadina, 504, 510, 616
Amastigotos, teñidos con Giemsa, 871
Ambientes acídicos, como barrera frente a infección, 135
Amebas, 847-850
Entamoebahistolytlca, 847-849
intestinales, 849-850
de vida libre, 869-870
diagnóstico de laboratorio, 870
enfermedades clínicas, 869-870
tratamiento, prevención, y control, 870
Amígdalas, 103
Amigdalitis, 698
Amikacina, 209
Aminoácidos
ciclo del ácido tricarboxílico y, 30f
deaminados, 29
Aminociclitol, 209t
Aminoglucósidos, síntesis de proteínas y, 208-209
Aminoquinolina, análogos, 832-833
Amplificación basada en transcripción, 519
Ampligén, 506
Amprenavir, 510
Anabolismo, 2 5
Anaerobios
facultativos, 2 5
obligados, 25
Anafilotoxinas, 137
Análisis
de electrotransferencia de Western, 188
de antígenos de VIH, 521
de fragmentos de ADN cromosómico, 8
de inmunofluorescencia (IFA), 438
de plásmidos, 8
de secuencias de ácidos nucleicos, 8
Anamorfos, 69
Anaplasma
diagnóstico de laboratorio, 459
epidemiología, 457-458, 459t
fisiología y estructura, 457
patogenia e inmunidad, 457
resumen, 458
tratamiento, prevención, y control, 459-460
Anaplasmosis humana, 459
enfermedades clínicas, 459
Ancilostomas, 884-885
Ancylostoma braziliense, 885
Ancylostoma duodenale, 884-885
ciclo vital, 8 84f
huevos, 885f
Ancylostoma braziliense, 885
diagnóstico de laboratorio, 885
enfermedades clínicas, 885
epidemiología, 885
fisiología y estructura, 885
tratamiento, prevención, y control, 885
Ancylostoma duodenale, 884-885
diagnóstico de laboratorio, 884
enfermedades clínicas, 884
epidemiología, 884
fisiología y estructura, 884
tratamiento, prevención, y control, 885
Anemia hemolítica crónica, 573
Anergia, 129
Anfitrión(es)
accidentales, 440
reservorio, 440, 642, 653
«terminal», 642
vertebrados virémicos, 641
Anfotericina B, 719
mecanismos, 722f
Angiomatosis
bacilar, 397
lesiones cutáneas producidas, 398f
Antagonismo, 727
ácido fólico, 833
Antagonistas de receptores, 503
Antibióticos
de espectro
amplio, 207
estrecho, 206
expandido, 207
extendido, 207
P-lactámicos, 204-207
carbapenemes, 207
cefalosporinas, 206-207
cefamicinas, 206-207
inhibidores, 206
monobactámicos, 207
penicilinas, 206
mecanismos básicos de actividad, 205t
resistencia de *Pseudomonas* frente, 360
sitios básicos de actividad, 204f
Anticuerpo(s), 142, 496, 506
acción antimicrobiana, llOt
anti-idiotipo, 165
antitreponémicofluorescente-absorción (FTA-ABS), 432
fluorescente indirecto, 394-395
heterófilos, 557
inactivación, 200
inmunoanálisis, 185-188
monoclonales, 109, 116-117
neutralizantes, 503
policlonales, 116
reagínicos, 431
respuesta, respuesta inmunitaria humoral y, 114-117
Antígeno(s)
análisis de inmunoprecipitación, 185f
asociados a células, 184-185
de cápside vírica (YCA), 553
central de hepatitis B (HBcAg), 679
común enterobacteriano, 323
delta, 687
dependientes de linfocitos T, 110
e de hepatitis B (HBeAg), 679, 684
F, 253
de fase
1,460
II, 460
fecales, 851
grupo sanguíneo Duffy, 825
independientes de linfocitos T, 110
inmunoanálisis para antígenos solubles, 185-188
de membrana (MA), 553
nucleares de Epstein-Barr (EBNA), 554
precoz (EA), 553
presentación
cruzada, 129
en linfocitos T, 125f, 126-128
protector (AP), 265
en respuesta inmunitaria humoral, 109-110
super, 197, 224
de superficie de hepatitis B (HBsAg), 679, 684,687
tuberculina, 153, 155f
unión a receptores de linfocitos T, 198f
VIH, 52If
Antimetabolitos, 211-212, 725
AP. *Véase* Antígeno, protector.
Aparato genitourinario
microflora, 85-86
microorganismos frecuentes, 86t
Apicomplexa, 76
Apoinductor, 3 7
Apoptosis, 132,494
Arabinósido de adenina, 510
Aracnoidismo
necrótico, 921
sistémico, 921
Arachnlda, 80, 921-927
ácaros, 924-926
arañas, 921-923
escorpiones, 923-924
garrapatas, 926-927
Arañas
reclusa parda
diagnóstico, 922-923
enfermedades clínicas, 922
epidemiología, 922
fisiología y estructura, 922
hembra, 922f
tratamiento, prevención, y control, 923

viuda negra, 921-922
enfermedades clínicas, 921-922
epidemiología, 921
fisiología y estructura, 921
hembra, 921f
tratamiento, prevención, y control, 922
Arbovirus, 500, 637, 638t, 703t
Arena hidatídica, 912
Arenavirus, 654-656
características, 655
diagnóstico de laboratorio, 656
enfermedades clínicas, 655-656
epidemiología, 655
estructura y replicación, 654-655
genomas de ARN, 60
patogenia, 655
coriomeningitis linfocitaria, 655
Lassa, 655
tratamiento, prevención, y control, 656
ARN. *Véase* Acido, ribonucleico.
ARNbc. *Véase* Ácido, ribonucleico, bicatenario.
ARNms individuales, 591
Arquiascomicetos, 71
Arthus, reacción, 152
Artritis, 699, 704
asociada a *Haemophílus,* 371
reactiva, 349
septicémica, 232-233
Artroconidias, 750, 752f
Artrópodos, 78-81, 823, 917-934
Arachnida, 921-927
crustáceos, 920-921
diseminación vírica a través, 703
enfermedades en seres humanos transmitidas, 919t
fisiología y replicación, 81
con importancia médica, 918t
insectos, 927-934
Pentastomida, 918, 920
quilópodos, 917-918
Ascarís lumbricoides, 881-882
diagnóstico de laboratorio, 882
enfermedades clínicas, 882
epidemiología, 881
fisiología y estructura, 881
tratamiento, prevención, y control, 882
Ascomicetos, 71
Aspergillus, 717-718, 791-793
diagnóstico de laboratorio, 793
enfermedades clínicas, 792-793
epidemiología, 792
espectro de enfermedades, 79 lt
morfología, 791
mortalidad atribuible, 783t
ramificación en ángulo agudo, 792f
tinción de Gram, 737f
tratamiento y prevención, 793
Aspergillus jumigatus, en preparación de azul de lactofenol, 79 If
Aspergillus niger, en lesiones pulmonares cavitarias, 792f
Aspergillus terreus
en preparación de azul de lactofenol, 79 If
en tejidos, 792f
Aspirado(s)
de absceso hepático, en obtención de muestras, 842-843
duodenales, en recogida de muestras, 842
Atenuación, 37
ATLL. *Véase* Leucemia linfocítica aguda de linfocitos T del adulto.
Autoinfección, 879, 886
Autolisinas, 19
Avermectinas, 835
Azidotimidina (AZT), 505, 509
Azitromicina, 210
Azoles, 723-725
mecanismos de resistencia frente, 728-729
Azul de lactofenol, 172

B19, 573
consecuencias clínicas de infección, 575t
epidemiología, 575t
evolución temporal, 576f
mecanismos patológicos, 547t
posible replicación, 574f
Babesia, 866-867
ciclo vital, 866f
diagnóstico de laboratorio, 866-867
enfermedades clínicas, 866
epidemiología, 866
fisiología y estructura, 866
formas anulares, 866f
tratamiento, prevención, y control, 867
Bacilos
aerobios
gramnegativos, 9t
grampositivos, 9t
anaerobios, grampositivos, no formadores de esporas, 416
Bacillus, especies importantes del género, 266t
Bacillus anthracis
cápsulas, 265-266
diagnóstico de laboratorio, 268-269
enfermedades clínicas, 268
epidemiología, 266-267
fisiología y estructura, 265-266
patogenia, 266
resumen, 266f
en sangre de paciente con carbunco, 266f
tratamiento, prevención, y control, 269
Bacillus cereus, 266f
diagnóstico de laboratorio, 270
enfermedades clínicas, 270
epidemiología, 270
patogenia, forma
diarreica, 269
emética, 269
resumen, 269t
toxoinfección alimentaria asociada, 270t
tratamiento, prevención, y control, 270
Bacitracina, 208, 246
Bacteremia, 232, 244, 256
por bacterias gramnegativas anaerobias, 424
Bacterias
acidorresistentes, 297
anaerobias grampositivas y gramnegativas, 9t
clasificación analítica, 8t
crecimiento, 32-33
definición, 2
división celular, 22
enfermedad de transmisión hídrica y, 487t
esporas y, 22-23
estructura(s)
externas, 17-18
de membrana, 15t
fagocitosis y destrucción, 139f
función, en la enfermedad, 473
genética, 35-46
gramnegativas, 14f, 397-400
anaerobias, 421-426
diagnóstico de laboratorio, 425-426
enfermedad(es)
clínicas asociadas, 424-425
en el ser humano, 422t
epidemiología, 423-424
factores de virulencia, 423t
fisiología y estructura, 421
patogenia e inmunidad, 421-422
relevantes, 422t
tratamiento, prevención, y control, 426
características de membrana, 15t
diversas especies con relevancia médica. 398t
paredes celulares, 12f
resúmenes clínicos, 398t
tinción, 12
ultraestructura, 16-17
grampositivas, 14f, 415-420
anaerobias, formadoras de esporas, 401-414
características de membrana, 15t
catalasa-negativos, 260c
pared celular, 12f
relevantes, 416t
tinción, 12
ultraestructura, 15-16
ingeniería genética, 44-45
intercambios de material genético, 41-44
mecanismos de virulencia, 194
oportunistas, 193
paredes celulares, estructura y biosíntesis. 18-22
perspectiva general de patógenos, 474t-486t
recombinación de ADN, 44
tamaño de virus y, 50f
toxoinfecciones alimentarias y, 487t
ultraestructura, 12-18
vías de entrada, 194t
virulentas, 193
Bacteriófagos, 35
CTXφ, 341
infección lisogénica y, 41f
en intercambio de material genético, 40
lambda, 40f
Bacterocinas, 242
Bacteroidesfragilis
abscesos hepáticos causados, 424f
aspecto, 422f
crecimiento, 425f
infección polimicrobiana, 425f
Bactoprenol, 18,19
Baermann, método del embudo con gasa, 886
Balamuthta, 869-870
Balantídium coll, 853-854
ciclo vital, 854f
diagnóstico de laboratorio, 854
enfermedades clínicas, 853
epidemiología, 853
fisiología y estructura, 853
tratamiento, prevención, y control, 854
Bancroft, filariosis, 888
Bang, enfermedad, 383
Bartonella, 397-399
lesiones cutáneas producidas, 398f
en placas de agar sangre, 399f
Basidíobolus ranarum, 761f
Basidiomicetos, 71
Bazo, 103
tejido linfoide, 104f
Bejel, 427,433
Benzimidazoles, 834
Biblioteca
deADNc, 45
genómica, 45
Bífidobacterium, 420
Bilis, como barrera frente a la infección, 135
Biopelícula, 195

Biosíntesis
metabolismo y, 30-32
de proteínas, 32f
traducción, 31-32
transcripción, 31
Biotina, 184
Biotipado, definición, 7
Bipolaris, en preparación de azul de lactofenol, 79 8f
Blastoconidias, 765
deC. *tropicalis,* 781f
Blastomicosis, 765-769
diagnóstico de laboratorio, 768-769
enfermedades clínicas, 767-768
epidemiología, 767
morfología, 765
tratamiento, 769
Blastomyces dermatiüdis, 709-712
evolución natural, 769f
fase micelial, 768f
modulación(es)
de interacciones de levadura con sistema inmunitario del anfitrión, 712
de ruta de linfocitos T cooperadores, 712
tinción de Giemsa, 768f
Bomba de expulsión, tipo facilitador principal, 729
Bordetella
características diferenciales, 381t
diagnóstico de laboratorio
amplificación de ácidos nucleicos, 381
cultivo, 381
identificación, 381
microscópico, 380
obtención de muestras, 380
serológico, 381
enfermedades clínicas, 379-380
epidemiología, 378-379
estadio
catarral, 380
convaleciente, 380
paroxísmico, 380
especies relevantes, 378t
factores de virulencia asociados, 3 79t
fisiología y estructura, 377
otras especies, 382
patogenia e inmunidad, 377-378
presentación clínica, 380f
resumen, 378t
clínico, 380t
tratamiento, prevención, y control, 381
Borrelia
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 437
diagnóstico molecular, 43 7
microscópico, 437
serológico, 437-438
enfermedades clínicas
enfermedad de Lyme, 436-437
fiebre recurrente, 436
epidemiología, 435-436
fisiología y estructura, 433
infecciones, 43 5f
microfotografía electrónica, 43 5f
en pacientes con fiebre recurrente endémica, 43 4f
patogenia e inmunidad, 434-435
resumen, 434
tratamiento, prevención, y control, 438
Botrios, 910
Botulismo, 401
de heridas, 409
por inhalación, 409
del lactante, 409
transmitido por alimentos, 409-410
Brill-Zinsser, enfermedad, 453
Bronconeumonía necrosante, 360
Bronquiolitis, 604
producida por VSR, 607
Brotes epidémicos, 501
Brucelosis, 383
abanico de enfermedades, 385
Brucella
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 385
identificación, 385
microscópico, 385
obtención de muestras, 385
serológico, 386
enfermedades clínicas, 385
epidemiología, 384-385
fisiología y estructura, 383
patogenia e inmunidad, 383
resumen(es), 384t
clínicos, 385t
tratamiento, prevención, y control, 386
Brugia malayi, 888-890
diagnóstico de laboratorio, 889-890
enfermedades clínicas, 889
epidemiología, 889
fisiología y estructura, 888-889
tratamiento, prevención, y control, 890
Bubones, 468
Bunyaviridae, 651-654
características especiales, 652t
diagnóstico de laboratorio, 654
enfermedades clínicas, 654
epidemiología, 653-654
estructura, 651
géneros destacados, 652t
mecanismos patológicos, 653t
modelo, 652f
replicación, 651-652
tratamiento, prevención, y control, 654
Burkholdería, 363-364

C3d, componentes, receptores, 553
Cadena de transporte de electrones, 29f
Calabar, edemas, 890
Calcio
ácido dipicolínico unido, 22
captación, 714-175
Calor
húmedo, 91
seco, 91
Cambio(s)
antigénicos, 614
de clase, 114
Campylobacter
asociado a enfermedad en ser humano, 349t
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 350
identificación, 350
microscópico, 350
enfermedades clínicas, 350
epidemiología, 350
fisiología y estructura, 347
habitual, 348t
patogenia, 347-348
procedente de muestra fecal, 348f
propiedades fenotípicas, 351t
resumen, 348t
tratamiento, prevención y control, 350-3 51
Candida, 716
adquirida en entorno hospitalario, 784f
candidemias causadas por ciertas especies, 782f
diferenciación, 78 6f
distribución por especies, 781t
cepas aisladas de infección septicémica por regiones, 783t
mortalidad atribuible, 78 3t
teñida con GMS, 786f
tipos de infección, 784t
transmisión exógena, 782
Candida albicans
morfología microscópica, 782f
tinción con blanco calcoflúor, 73 6f
Candida tropicalis, blastoconidias y seudohifas, 78 If
Candidiasis, 779-787
diagnóstico de laboratorio, 785-786
enfermedades clínicas, 784-785
epidemiología, 782-784
morfología, 780-782
tratamiento, prevención, y control, 786-787
Canidiobolus coronatus, 760f
Capa de limo, 17
de estafilococos, 222
Capnocytophaga, 399
Cápsides
dealfavirus, 63 7
desnudas, 579, 594
estructuras, 50f
icosaédricas, 523
criomicroscopia electrónica, 52f
ensamblaje, 52 f
de picornavirus, 5 79
proteínas, 528
de retrovirus, 658
deVHA, 675
viriones, 48, 51
de virus herpes, 541
Capsómeros, en virus con cápside, 51
Cápsulas, 17
de *Bacíllus anthracis,* 265-266
de enterobacterias, 325
de estafilococos, 222
de *Haemophilus,* 367
de*Pseudomonas,* 358-359
de *S. pneumoniae,* 254
de *Streptococcus pyogenes,* 240
Carbapenemes, 207
Carboxipeptidasas, 19
Carbunco, 266-267
cutáneo, 268
digestivo, 268
inhalación, 268
Carbúnculos, 231
Carcinoma
hepatocelular primario, 684
nasofaríngeo, 553, 557
Cardiobacterium, 399
Cardiolipina, 431
Carotenoides amarillos, 298
Cascada clásica del complemento, 138
Castleman, enfermedad, multicéntrica, 562
Catabolismo, 25
producción de glucosa, 2 7f
Catalasa, actividad, 221, 226
CCDA. *Véase* Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
CCR5, 660
CD. *Véase* Grupos de diferenciación.
CD14, lipopolisacárido y, 123
Cebadores, 179
Ceguera de los ríos, 229
Célula(s)
del asa anterior, 584
dendríticas, 104, 105
foliculares, 121
inmaduras, 147

interdigitantes, 121
marginales esplénicas, 121
en respuestas inmunitarias celulares, 121-122
espinosas, 527
intersticiales dérmicas, 105, 121
M, 330
de memoria, 106, 107, 114
mesangiales intraglomerulares, 104
no permisivas, 493
permisiva, 493
plasmáticas, 106
presentadoras de antígenos (CPA), 100
linfocitos T que interaccionan, 129f
progenitoras, 100
sanguíneas, recuentos normales, lOOt
semipermisivas, 493
Celulitis, 243
asociada a *Haemophilus,* 371
por clostridios, 404f
Cenocíticas, 67
Centípedos
enfermedades clínicas, 917
epidemiología, 917
fisiología y estructura, 917
tratamiento, prevención, y control, 918
Cercaría, 897, 902
Cereolisina, 2 70
Cervicitis mucopurulenta, 467f
Cestodos, 907-916
Diphyllobothrium latum, 910-911
Echinococcus granulosus, 912-913
Echinococcus multílocularis, 913-914
Hymenolepis diminuta, 915
Hymenolepis nana, 914-915
con importancia médica, 908t
Taenía saginata, 909-910
Taenia solium, 907-908
Chagoma, 876
Chancroide, 367
asociado a *Haemophilus,* 372
Chancros, 427
Chikungunya, 644
Chinche(s)
besucona, 933
diagnóstico, 933
enfermedades clínicas, 933
epidemiología, 933
fisiología y estructura, 933
redúvido, 875
tratamiento, prevención, y control, 933
triatomos, 933f
Chlamydiapneumoniae, 470
Chlamydia psíttaci, 470-471
evolución temporal, 471f
Chlamydia trachomatis
abanico clínico, 464t
ciclo de desarrollo, 465f
desarrollo, en cultivos celulares, 469f
diagnóstico de laboratorio
citología, 468
cultivos, 468
detección de antígenos, 468-469
serológico, 469
sondas de ácidos nucleicos, 469
enfermedades clínicas asociadas a
conjuntivitis
de inclusión de adultos, 467
neonatal, 467
infecciones urogenitales, 467-468
linfogranuloma venéreo ocular, 467
neumonía del lactante, 467
tracoma, 467
epidemiología, 466-467
evolución temporal, 468f
patogenia e inmunidad, 464-465
resumen, 465f
tratamiento, prevención, y control, 469-470
Chlamydiaceae
clasificación revisada, 464t
fisiología y estructura, 463-464
implicadas en enfermedad en ser humano, 464t
relevantes, 464t
resúmenes clínicos, 466
Ciclo(s)
del ácido tricarboxílico (TCA), 28-29
aminoácidos, 30f
en condiciones aerobias, 28f
anfibólico, 29-30
exoeritrocíclico, 861
selváticos, 643
urbanos, 643
Cicloserina, 208
Cidofovir, 509, 527, 549, 561
Cigomicetos, 71
Cigomicosis, 793-795
diagnóstico de laboratorio, 795
enfermedades clínicas, 794-795
epidemiología, 794
morfología, 794
subcutáneas, 760-762
diagnóstico de laboratorio, 761
enfermedades clínicas, 761
epidemiología, 761
morfología, 760-761
tratamiento, 762
tratamiento, 795
Ciliados, 853-854
Balantidium coli, 853-854
Ciliophora, 76
Cínipes
enfermedades clínicas, 928
epidemiología, 928
fisiología y estructura, 928
tratamiento, prevención, y control, 928-929
Ciprofloxacino, 211
Cisticerco, 907
Cisticercosis, 908-909
enfermedades clínicas, 909
desarrollo, 909f
diagnóstico de laboratorio, 909
epidemiología, 908-909
fisiología y estructura, 908-909
tratamiento, prevención, y control, 909
Cistitis hemorrágica, 533
Cistrones, 35
Citocinas, 97, 98t
células productoras, lOOt
fase aguda, 196
producción, por células TH0.TH1 yTH2,132t
respuesta antibacteriana y, 140-141
Citología, en diagnóstico de enfermedad vírica, 515
Citomegalovirus (CMV)
cuerpos de inclusión nucleares basófilos, 561f
desenlaces de infección, 560f
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 560
histológico, 560
serológico, 560
sondas de ADN, 560
epidemiología y síndromes asociados, 559-561
en anfitriones inmunocompetentes, 560-561
infección
congénita, 559-560
perinatal, 560
en niños y adultos, 560
transmisión a través de transfusión, 560
estructura y replicación, 558
grave, 668
localización *in situ,* 179f
origen de infección, 5 59t
patogenia einmunidad, 558-559
tratamiento, prevención, y control, 561-562
Citómetro de flujo, 185, 186f
Citosina, relación guanina y, 8
Citostomas, 853
Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), 107
Citotoxinas, 847
deC, *difficile,* 411
traqueal, 3 78
vacuolantes, 352
Citrinina, 814
Cítrobacter, 336-337
Cladophialophora bantiana, 79 8 f
Claritromicina, 210
Clasificación
analítica, 7-8
fenotípica, 7, 8t
genotípica, 8, 8t
Clindamicina, 210
Clofacimina, 212
Clorelosis, 803-804
cloroplastos intracelulares y paredes celulares, 804f
diagnóstico de laboratorio. 804
enfermedades clínicas, 804
epidemiología, 804
morfología, 803-804
tratamiento, 804
Clorhexidina, 91
Clostridios
celulitis provocada, 404f
factores de virulencia asociados. 413l
mionecrosis producida, 405
otras especies, 413
patógenos, 402t
relevantes, 402t
resúmenes clínicos, 405t
Clostridium botulinum
diagnóstico de laboratorio, 410-411
enfermedades clínicas asociadas
botulismo
de heridas, 410
del lactante, 410
transmitido por los alimentos, 409-410
epidemiología, 409
patogenia e inmunidad, 409
producción de toxinas, 409t
resumen, 410t
tratamiento, prevención, y control, 411
Clostridium difficile
factores de virulencia asociados, 412t
resumen, 41 It
tratamiento, prevención, y control, 411-413
Clostridium perfringens
desarrollo, 403f
diagnóstico de laboratorio, 406
distribución de toxinas letales, 403f
enfermedades clínicas asociadas, 404-406
enteritis necrosante, 405-406
infecciones de partes blandas, 404-405
septicemia, 406
toxoinfección alimentaria asociada, 405

Clostridium perfringens (cont.)
epidemiología, 404
factores de virulencia asociados, 404t
fisiología y estructura, 401-402
patogenia e inmunidad, 402-403
resumen, 403t
tinción de Gram, 402f
tratamiento, prevención, y control, 406
Clostridium tetará
diagnóstico de laboratorio, 408
enfermedades clínicas asociadas, 407-408
epidemiología, 407
fisiología y estructura, 406
patogenia e inmunidad, 406-407
resumen, 40 7t
tinción de Gram, 406f
tratamiento, prevención, y control, 408-409
CML. *Véase* Coriomeningitis linfocitaria.
CMV. *Véase* Citomegalovirus.
Coagulasa, 221
en estafilococos, 223
Coccidioides immitis, 712-714
esférula, 771f
evolución natural, 769f
fase micelial, 771f
mimetismo molecular, 714
producción de ureasa y, 713
proteinasas extracelulares, 713-714
resistencia, frente a destrucción por fagocitos, 712-713
respuesta inmunitaria TH2 y, 713
tratamiento, 772
Coccidioidomicosis, 769-772
diagnóstico de laboratorio, 771-772
enfermedades clínicas, 771
epidemiología, 771
factores de riesgo, 772i
morfología, 770-771
Coccidios, 853-858
Cryptosporidíum, 855-856
Cyclospora, 856-858
IsosporabeJH, 854-85 5
Sarcocystis, 855
Coco(s), 11
aerobios
gramnegativos, 9t
grampositivos, 8t
anaerobios, grampositivos, 415
Cocobacilos aerobios gramnegativos, 9t
Código genético, 31
Codones, 31
Coilocitos, 524
Cólera, toxina, 340-341
Colitis, 401, 560
asociada a antibióticos, 412f
hemorrágica, 329
Colonización
asintomática, 332
enfermedad y, 83
en patogenia bacteriana, 195-196
Coltivirus
diagnóstico de laboratorio, 633
enfermedades clínicas, 633
epidemiología, 633-634
patogenia, 633
tratamiento, prevención, y control, 633
Comensales, 67
Complejo(s)
de ataque a membranas, 118-119
CD3.126
de iniciación, 31
inmunitarios, clásicos de tipo III, reacciones de hipersensibilidad, 497
Mycobacterium avium, 668
enfermedades clínicas asociadas, 303-305
resumen, 304
tejido procedente de pacientes infectados, 305f
principal de histocompatibilidad (CPH), 100
CD1.127
clase
1,126-127
11,127
estructura de clase I/II, 12 7f
mapa genético, 12 7f
presentación de péptidos, 127-128
restricción, en linfocitosT, 125f
relacionado con SIDA (CRS), 668
Complementación, 63
Complemento
deficiencias, 156
fijación, 188
sistema
actividades biológicas, 118-119
alternativo, 136
complejo de ataque a membranas, 118-119
hipersensibilidad y, 152
inactivación, 200
lisis celular, 118
regulación de activación, 119
ruta
alternativa, 117
clásica, 117-118
delectina, 118
Compuestos
antisépticos, mecanismos de acción, 91-94
clorados, 93
cuaternarios de amonio, 93
fenólicos, 93
químicos reactivos frente al ADN, 3 9
Condensadores, 171
Conidias, 69
Conjugación
en intercambio de material genético, 40, 42-43
en transferencia de material genético, 41-42
Conjuntivitis, 533
por adenovirus, 538
asociada a *Haemophilus,* 371
hemorrágica aguda, 586
inclusión
de adultos, 466, 467
del recién nacido, 466
neonatal, 467
en sarampión, 601
Control
negativo, 37
positivo, 3 7
Convertasa
C3, 118
C5,118
Copépodos, 893, 920-921
diagnóstico de laboratorio, 920
enfermedades clínicas, 920
epidemiología, 920
fisiología y estructura, 920
tratamiento, prevención, y control, 921
Coracidio, 910
Co-represores, 37
Coriomeningitis linfocitaria (CML), 654
como síndrome de arenavirus, 655
Coronavirus, 591-594
características especiales, 592t
diagnóstico de laboratorio, 593
estructura y replicación, 591
mecanismos patológicos, 592t
microfotografia electrónica, 592f
patogenia y enfermedades clínicas, 591-592
proteínas principales, 593t
replicación, 593f
tratamiento, prevención, y control, 593-594
Corteza, 23
Corynebacterium, especies, 283-284
menos comunes, 284
Corynebacterium díphtheriae
bacterias relevantes, 280t
diagnóstico de laboratorio, 282
cultivo, 282
microscópico, 282
pruebas de toxigenicidad, 282
enfermedades clínicas asociadas, 282
epidemiología, 281
especies, asociadas a enfermedad en el ser humano, 281t
fisiología y estructura, 2 79
patogenia e inmunidad, 279-281
rasgos característicos, 281t
resumen, 280t
tinción de Gram, 280f
tratamiento, prevención, y control, 282-283
Coxiella
diagnóstico de laboratorio, 461
enfermedades clínicas asociadas, 460
epidemiología, 459t, 460
fisiología y estructura, 460
patogenia e inmunidad, 460
resumen, 461
tratamiento, prevención, y control, 461-462
Coxsackievirus, como síndrome enterovírico, 585-586
CPA. *Véase* Células, presentadoras de antígenos.
CPH. *Véase* Complejo principal de histocompatibilidad.
Crecimiento
bidireccional, 36
biosíntesis y, 32-33
capnofilico, 237
fases, 33f
Crisis aplásica, 575
en pacientes con anemia hemolítica, 573
Cristal violeta, 11-12
Cromoblastomicosis, 757-759
cuerpos de Mediar, 758f
diagnóstico de laboratorio, 758-759
enfermedades clínicas, 758
epidemiología, 758
morfología, 758
de pie y pierna, 75 8f
tratamiento, 759
Cromosomas bacterianos, 12
CRS. *Véase* Complejo, relacionado con SIDA,
Crustáceos, 80
copépodos, 920-921
Cryptococcus neoformans, 717
diagnóstico de laboratorio, 789
enfermedades clínicas, 788-789
epidemiología, 788
evolución natural, 788f
morfología, 787
microscópica, 78 7f
en preparación de tinta china, 78 7f
tinción
de Gram, 73 6f
de mucicarmina, 78 8f
tratamiento, 789

Cryptosporidium, 855-866
ciclo vital, 856f
diagnóstico de laboratorio, 856
enfermedades clínicas, 855-856
epidemiología, 855
fisiología y estructura, 855
teñido con tinción de acidorresistencia, 856f
tratamiento, prevención, y control, 856
Cuarentena, 159, 501
Cuerpo(s)
elementales, 463
sometidos a tinción fluorescente, 469f
humano, infección que penetra, 193-194
de inclusión, 494, 515
acidófilos intranucleares de tipo a de Cowdry, 545
basófilos, en células infectadas por citomegalovirus, 561f
reticulados, 463
Cultivos celulares, primarios, 516
Curvularia genículata, 759f
Cyclospora, 856-858
diagnóstico de laboratorio, 857
enfermedades clínicas, 857
epidemiología, 857
fisiología y estructura, 856-857
ovoquiste esporulado, 857f, 858f
tratamiento, prevención, y control, 857-858

Dañe, partícula, 679
Dapsona, 211
Decápodos, 920, 921
Decolorantes, 12
Defensa(s)
fagocítica, 103
deficiencias inmunitarias, 156
elusión por parte de *Nocardia,* 290
mecanismos bacterianos de elusión, 200f
resistencia de conidias, 712-713
inmunitarias inespecíficas de antígenos, 496
Delavirdina, 505, 510
Deltavirus, replicación, 61
Derivados proteicos purificados (PPD), 297
en pacientes aquejados de infección micobacteriana, 306t
Dermatitis
por cercarías, 905
de contacto, 153
esquistosómica, 904
exudativa, 294
Dermatofitosis, 748-751
agentes, 749t
clasificación, según su nicho ecológico, 750t
diagnóstico de laboratorio, 753
ecología y epidemiología, 751-752
enfermedades clínicas, 752-753
morfología, 748-751
rasgos característicos, 750t
tratamiento, 753-754
Dermatophilus, 294
Desinfección, 89-91
mecanismos de acción, 91-94
de nivel
alto, 90
intermedio, 90
propiedades germicidas, 91
Desoxirribonucleasas, 242
Destrucción
oxígeno
dependiente de, 139,150
independiente de, 140
tisular
como acción patógena bacteriana, 196
bacterias gramnegativas y, 423
Detección
de material genético
análisis electroforético de ADN y RFLP, 177-178
sondas genéticas, 178-180
técnicas, 180t
de proteínas, 180-181
Deuteromicetos, 69, 71
Diabetes, 704
Diagnóstico
molecular
detección
de material genético, 177-180
de proteínas, 180-181
en diagnóstico de parasitosis, 845
serológico, 183-189, 513
anticuerpos, 183
métodos, técnicas de precipitación e inmunodifusión, 183-184
Diamidinas, 833
Diapedesis, 138
Diarrea
por adenovirus, 538
asociada a antibióticos, 401
ennorovirus, 594
rotavirusy, 632
Didesoxicitidina, 509
Vientamoebafragilis, 852
diagnóstico de laboratorio, 852
enfermedades clínicas, 852
epidemiología, 852
fisiología y estructura, 852
tratamiento, prevención, y control, 852
Diferenciación
alotípica, 111
de células hematopoyéticas, 100-103
Difteria, 279
cutánea, 282
respiratoria, 282
Dimorfismo térmico, 711
Dinámica de población, 33
Dinucleótido de adenina-nicotinamida (NADH), 28-29, 367
Diphyllobothríum latum, 910-911
ciclo vital, 91 Of
diagnóstico de laboratorio, 911
enfermedades clínicas, 911
epidemiología, 911
huevo, 911f
tratamiento, prevención, y control, 911
Diplococo, 11
Dípteros, 927-930
cínipes y mosquitos de agua, 928-929
flebótomos, 929
moscas negras, 929-930
mosquitos, 928
Dipylidíum canlnum, 915-916
diagnóstico de laboratorio, 916
enfermedades clínicas. 916
epidemiología, 916
fisiología y estructura, 915
huevos, 916f
tratamiento, prevención, y control, 916
Dlrofllariaimmiüs, 893
Dirofüariosis, 893
DISC. *Véase* Virus infeccioso defectuoso de ciclo único.
Diseminación
asintomática, 582
nosocomial, 501
Displasia, 526
cervical, 527
División celular, 32f
en bacterias, 22
grampositivas, 22f
DL. *Véase* Dosis, letal.
Donovanosis, 336
Dosis
de cultivo tisular (TCD) ,517
infecciosa, 517
letal (DL), 517
Downey, células, 555
Doxicilina, 209
Dracunculus medinensis
ciclo vital, 893f
diagnóstico de laboratorio, 894
enfermedades clínicas, 894
epidemiología, 894
extracción, 894f
fisiología y estructura, 893-894
tratamiento, prevención, y control, 894
DTxR. *Véase* Represor de toxina diftérica.
Duela hepática china, 899

E. coli. Véase Escherichia coli.
EA. *Véase* Antígeno, precoz.
EAEC. *Véase Escherichia coli,* enteroagregativa.
Eaton, agente, 443
EBNA. *Véase* Antígenos, nucleares de Epstein-Barr.
Echinococcus granulosas, 912-913
ciclo vital, 912f
diagnóstico de laboratorio, 913
enfermedades clínicas, 913
epidemiología, 912-913
fisiología y estructura, 912
tratamiento, prevención, y control, 913
Echinococcus multilocularis
ciclo vital, 913f
diagnóstico de laboratorio, 914
enfermedades clínicas, 914
epidemiología, 914
tratamiento, prevención, y control, 914
Echovirus, 579
como síndrome enterovírico, 585-586
ECJ. *Véase* Enfermedad, de Creutzléldt-Jakob.
ECP. *Véase* Efectos, citopatológicos.
Eccema herpético, 547
EEB. *Véase* Encefalopatía espongiforme, bovina.
EF-2. *Véase* Factor, de elongación 2.
Efavirenz, 510
Efectos
citopatológicos (ECP), 513
inducidos por VIH, 515f, 516f
teratógenos, 646, 704
EHEC. *Véase Escherichia coli,* enterohemorrágica.
Ehrlíchia
diagnóstico de laboratorio, 459
enfermedades clínicas asociadas
erliquiosis
granulocítica canina, 459
monocíticahumana, 458-459
epidemiología, 457-458,459t
fisiología y estructura, 457
mórula, 458f
patogenia e inmunidad, 457
resumen, 458
tratamiento, prevención, y control, 459-460
EIA. *Véase* Enzimoinmunoanálisis.
EIEC. *Véase Escherichia coli,* enteroinvasiva.
Eíkenella corrodens, 320-321
Elastasas, *dePseudomonas,* 360

Electroforesis
enzimática multilocus, 8
en gel de campo pulsado, 235f
Electrotransferencia
de Northern, 179, 518
de Southern, 179,518
Elefantiasis, 889
ELISA. *Véase* Inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas.
Embden-Meyerhof-Parnas, ruta, 27-28
funciones, 2 7f
Embrión hexacántico, 907
Empiema, 232
Encefalitis, 641, 644, 654, 702
asociada a sarampión, 602
esclerosante subaguda, 602
herpética, 548
Encefalopatía espongiforme
bovina (EEB), 692f, 693-694
ovina, proteína del prión, 692
Encephalitozoon, esporas grampositivas, 859f
Enders, John, 1
Endocarditis, 232
subaguda, 461
Endocitosis, 55-56
Endosporas, 23f
Endotoxinas, 17
de enterobacterias, 325
como mecanismo patológico de bacterias, 196
de *Pseudomonas,* 359
toxicidad mediada, 197t
Energía, conversión, metabolismo y, 25-26
Enfermedad
aguda, 498
del arañazo de gato, 398
artrogénica, 641
asociada a artrópodos, 488t
bacteriana, diagnóstico, 213-219
en heridas, abscesos y tejidos, 217
en líquido cefalorraquídeo, 216
en muestras
fecales, 218
genitales, 218
en oído y ojo, 217
en orina, 217-218
en sangre, 213-216
en vías respiratorias, 216-217
broncopulmonar, 290, 291
bucofaríngea, 338
de los clasificadores de lana, 267-268
colonización y, 83
de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), 693-694
gastrointestinal, 388
infecciones víricas, 699-700
hemorrágica, 641, 644, 654
infecciones víricas y, 700
hidatídica, 913
ictérica, 440
de inclusión por citomegalovirus, 560
inflamatoria pélvica, 445
de mano-pie, y boca, lesiones, 58 Sf
microbiana, 2-3
neonatal
de inicio
precoz, 249, 275
tardío, 249,275
meningitis, 327-328
oculoglandular, 388
papel
de bacterias, 473
de hongos, 817
de parásitos, 935
sistémica leve, 641
del sueño de Cambia, 875
tifoidea, 388
de transmisión hídrica, bacterias asociadas, 48 7t
transmitida por alimentos, bacterias asociadas, 487t
ulceroglandular, 388
vírica
congénitas, neonatales, y perinatales, 704-705
control de la infección, 705
diagnóstico de laboratorio, 513-521
aislamiento del virus, 516-517
citología, 515
detección
de material genético vírico, 518-519
de proteínas víricas, 517-518
obtención de muestras, 513-514
diseminación, 501
artrópodos o animales, 703
transfusión y trasplante, 703
epidemiología, 498-501
brotes, epidemias y pandemias, 501
condiciones geográficas y estacionales, 501
edad, 500-501
estado inmunitario, 501
exposición, 498-499
factores del organismo anfitrión, 501
mantenimiento, 500
transmisión, 499-500
exantemas, 700
fiebres hemorrágicas, 700
hematológicas, 702
infecciones
oculares, 700
del tubo digestivo, 699-700
oral y respiratoria, 697-699
de órganos y tejidos, 700-701
en pacientes inmunodeprimidos, 704
principales tejidos diana, 698f
progresión, 493t
sensibilidad frente a y gravedad, 49 7
síntomas gripales y sistémicos, 699
del sistema nervioso central, 701-702
de transmisión sexual, 702-703
Enfuvirtida, 504
Enmascaramiento, 827
Enriquecimiento en frío, 276
Entamoeba coli, identificación morfológica, 850t
Entamoeba histolytíca
ciclo vital, 848f
diagnóstico de laboratorio, 849
enfermedades clínicas, 848-849
epidemiología, 848
fisiología y estructura, 847
identificación morfológica, 850t
patogenia, 847-848
tratamiento, prevención, y control, 849
trofozoítos, 849
Enteritis necrotizante, 402, 404
provocada por clostridios, 405-406
Enterobacter, 336-337
Enterobacterias
diagnóstico de laboratorio
clasificación serológica, 337
cultivo, 337
identificación bioquímica, 337
estructura antigénica, 325f
factores de virulencia asociados, 325t
fisiología y estructura, 323-325
frecuentes, 324t
incidencia, 327f
Iocalizaciones de infección, 324f
patogenia e inmunidad, 325-326
cápsulas, 325
endotoxinas, 325
resistencia
antimicrobiana, 326
a destrucción sérica, 326
secuestro de factores de crecimiento, 325-326
variación de fase antigénica, 325
tratamiento, prevención, y control, 337-338
Enterobiosis, 880
Enterobius vermicularis, 879-881
ciclo vital, 88 Of
diagnóstico de laboratorio, 880-881
enfermedades clínicas, 879-880
epidemiología, 879
fisiología y estructura, 879
huevos, 881f
tratamiento, prevención, y control, 881
Enterococos
diagnóstico de laboratorio, 262
enfermedad(es)
causada, 260t
clínicas asociadas, 261-262
epidemiología, 260-261
factores de virulencia, 261t
fisiología y estructura, 259
patogenia e inmunidad, 259-260
relevantes, 260t
resumen, 261t
teñidos con tinción de Gram, 260f
tratamiento, prevención, y control, 262
Enterocolitis, 855
Enterotoxinas
deC. (ü/j9ciíe,411
de *C. perfringens,* 403
estafilocócicas, 225-226
Enterovirus
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 586
genómico y serológico, 586
parámetros químicos clínicos, 586
enfermedades clínicas, 583-586
Coxsackievirus, 585-586
echovirus, 585-586
poliovirus, 583-585
epidemiología, 582-583
infección, 582f
patogenia e inmunidad, 581-582
transmisión, 583f
tratamiento, prevención, y control, 586
Envoltura
bacteriana, funciones, 15t
de células gramnegativas, LPS, 21f
proteica tipo queratina, 23
Enzimas de restricción, 177
habituales, 45t
Enzimoinmunoanálisis (EIA), 184, 432
Eosinofllia, 837
Eosinófilos, 104, 151
EPEC. *Véase Escherichia coli,* enteropatógena.
Epidemias, 501, 609
Epidermophytonfloccosum, 75 lf
Epiglotitis, asociada a *Haemophilus,* 371
Epimastigoto, 873
Episomas, en intercambio de material genético. 40
Epítopos, en respuesta inmunitaria humoral. 109-110
Equinocandinas, 725
mecanismos de resistencia frente, 730
Equinococosis, 913
Ergosterol, ruta metabólica, 724f
Erisipelas, 243

Eritema
infeccioso, 573
aspecto, 576f
migratorio, en pacientes con enfermedad de Lyme, 43 7f
Erítromicina, 210
Erliquiosis
granulocítíca, 458,459
monocítica humana, 457, 458-459
Eryslpelothrix rhusiopathíae
diagnóstico de laboratorio, 277
enfermedades clínicas asociadas, 277
epidemiología, 277
fisiología y estructura, 276-277
patogenia, 277
resumen clínico, 275t, 276t
tratamiento, prevención, y control, 277-278
ESBL. *Véase* p-Iactamasas de espectro extendido.
Escarlatina, 243
Escherichia coli
enfermedades clínicas asociadas, 326-330
enteroagregativa (EAEC), 330
enterohemorrágica (EHEC), 329-330
enteroinvasiva (EIEC), 330
enteropatógena (EPEC), 328
enterotoxigénica (ETEC), 328-329
epidemiología, 326
factores de virulencia asociados, 326t
gastroenteritis causada, 328t
patogenia e inmunidad, 326
adhesinas, 326
exotoxinas, 326
resumen, 327t
tinción, 324f
Esclerosis múltiple, 704
Escorpiones
diagnóstico, 923
enfermedades clínicas, 923
epidemiología, 923
fisiología y estructura, 923
fotografía, 92 3f
tratamiento, prevención, y control, 923-924
Esofagitis, 560
Espacio periplásmico, 17
Espargano, 910
Esparganosis, 911-912
diagnóstico de laboratorio, 912
enfermedades clínicas, 911-912
epidemiología, 911
fisiología y estructura, 911
tratamiento, prevención, y control, 912
Espasmógenos, 152
Espectroscopia de masas, 8
Espirílo, 11
Espiroquetas destacadas, 428f
Esplenomegalia, 556
Esporangio, 69
Esporangiosporas, 69, 71
Esporas
bacterias y, 22-23
estructura, 23f
formación asexual, 69f
Esporogonia, 858
Esporotricosis
cuerpo asteroideo, 75 *7í*
forma linfocutánea clásica, 75 7f
Iinfocutánea, 755-757
diagnóstico de laboratorio, 756-757
enfermedades clínicas, 756
epidemiología, 755
morfología, 755
tratamiento, 757
Esporozoítos, 861
Esporulación, 33, 403
Esputo, obtención de muestras, 843
Esquistosomas, 902-905
ciclo vital, 902
Esquistosomiasis, 902
Esquizogonía, 855, 861
Estadio
catarral, de *Bordetella,* 380
convaleciente, 491
de *Bordetella,* 380
paroxísmico, de *Bordetella,* 380
Estado antivírico, inducción, 145f
Estaduvina, 509
Estafilococos
bacteriemia y endocarditis producidas, 232
coagulasa-negativos, 221, 228t
diagnóstico
cultivo, 233-234
identificación, 234
microscópico, 233
serológíco, 234
endocarditis debida, 233
enfermedades causadas, 222t, 228t
enzimas, 226
epidemiología, 227
fisiología, 222-223
ácidos teicoicos, 223
cápsula y capa de limo, 222
coagulasa, 223
peptidoglucano, 222-223
proteína, 223
infecciones
del aparato urinario causadas, 233
de catéteres y derivaciones causadas, 233
cutáneas causadas, 231-232
de prótesis articulares causadas, 233
membrana citoplásmica, 223
neumonía y empiema causados, 232
osteomielitis y artritis septicémica provocadas, 232-233
paredes celulares, 223f
patogenia, 223-226
relevantes, 2221
síndrome de *shock* tóxico asociado, 230-231
toxinas, 224-226
alfa, 224-225
beta, 225
delta, 225
enterotoxinas, 225-226
exfoliativas, 225
gamma, 225
síndrome de *shock* tóxico, 226
toxoínfección alimentaria, 229-230
tratamiento, prevención, y control, 234-235
Esterilización, 89
mecanismos de acción, 91-94
métodos, 90t
por plasma gaseoso, 89
Esteróles, 443
Estirpes celulares
diploides, 516
inmortalizadas, 516
tumorales, 516
Estreptocínasas, 242
Estreptococos, 237-258
enfermedades, 240t
frecuentes, 238t
grupo
B, 248
C, 251f
virídans, 251-252
clasificación, 251t
P-hemolíticos, 238f, 250-251
identificación bioquímica, 246t
importantes, 238t
Estreptograminas, 211
Estreptolisina
O, 241-242
S, 241-242
Estreptomicina, 1, 209
Estróbilos, 907
Estrongiloidosis, 886
Estructuras
citoplásmicas, 12-13
helicales, 51
icosaédricas, 51
Etambutol, 208
Etanol, 93
ETEC. *Véase Escherichia coli,* enterotoxigénica.
Etionamida, 208
Eubacterium, 420
Eucariotas, 2, 829
principales características, 12f, 13t
frente a procariotas, 11
Exantema(s)
clásicos de infancia, 551, 645
infecciones víricas y, 700
maculóse 64 7t
en sarampión, 601
Exoenzimas, *dePseudomonas,* 359-360
Exophiala ¡pinífera, 762f
Exotoxinas
A-B, 279
de *E. coli,* 326
como mecanismo patológico de bacterias. 197
pirógenas estreptocócicas (Spes), 241
dePseudomonas, 359
Expansión clonal, 115
Exposición, a enfermedades víricas. 498-499
Expresión génica
regulación, 37
transactivación, 495
Extensiones sanguíneas, en diagnóstico de parasitosis, 843-844

FACS. *Véase* Separador celular activado por fluorescencia.
Factor(es)
cord, 287, 291
de crecimiento, de enterobacterias, 325-326
del edema (FE), 265
de elongación 2 (EF-2), 281
de fertilidad F, en intercambio de material genético, 40
letal (FL), 265
quimiotácticos, 137
sigma, 31
de virulencia, 193, 491
X. *Véase* Hemina.
P-fago, 279
Fagocitosis, 139
dendrítica, 144
y destrucción de bacterias, 139f
mononuclear, 144
protección de bacterias gramnegativas frente, 423
Fagolisosoma
compuestos antibacterianos contenidos, 140t
modulación de pH, 714
Famciclovir, 507-508, 549, 685
Faringitis, 243
exudativa, 556
febril aguda, 537
herpética, 547

Fármacos
antibacterianos
antimetabolitos y, 211-212
inhibición de síntesis
de pared celular y, 203-208
de proteínas y, 208-210
síntesis de ácidos nucleicos y, 210-211
terminología, 204
antigripales, 510-511
antihelmínticos, 834-836
avermectinas, 835
benzimidazoles, 834
fenoles, 836
piperazinas, 835
pirazinoisoquinolinas, 835-836
tetrahidropirimidinas, 834
antimicóticos
con actividad sistémica, 719-726
actividad relativa, 723t
aliaminas, 725-726
antimetabolitos, 725
azoles, 723-735
equinocandinas, 725
griseofulvina, 726
polienos, 719-723
utilizados y en fase de desarrollo, 720t-72 lt
combinaciones, 726-728
estructuras químicas, 722f
en fase de investigación, 726
mecanismos de resistencia, 728-730
factores clínicos que participan, 730
frente a aliaminas, 730
frente a azoles, 728-729
frente a equinocandinas, 730
frente a flucitosina, 730
frente a polienos, 728
pruebas de sensibilidad, 730
sitios de acción, 72 lf
terminología, 722
tópicos, 726
utilizados y en fase de desarrollo, 720t-721t
antiparasitarios, 829-836
dianas, 829
mecanismos de acción, 83 lt
tipos, fármacos
antihelmínticos, 834-836
antiprotozoarios, 830-834
antiprotozoarios
análogos de aminoquinolina, 832-833
antagonistas de ácido fólico, 833
diamidinas, 833
inhibidores de síntesis de proteínas, 833
metales pesados, 832
nitroimidazoles, 833-834
sesquiterpenos, 834
antivíricos
análogos de nucleósidos, 507-510
aprobados por la FDA estadounidense, 507t
dianas, 503-506
alteración del virión, 503
ensamblaje del virión, 505-506
estimuladores de respuesta inmunitaría, 506
fijación, 503
penetración y pérdida de envoltura, 503-504
replicación genómica, 505
síntesis
de ARN, 504-505
de proteínas, 505
ejemplos de dianas, 504t
fármacos antigripales, 510-511
inhibidores
de polimerasa no nucleósidos, 510
deproteasas, 510
inmunomoduladores, 511
virus susceptibles de tratamiento, 504t
Fasciola hepática, 898-899
ciclo vital, 899f
diagnóstico de laboratorio, 899
enfermedades clínicas, 899
epidemiología, 899
fisiología y estructura, 899
tratamiento, prevención, y control, 899
Fasciolopus buski, 897-898
ciclo vital, 89 8f
diagnóstico de laboratorio, 897
enfermedades clínicas, 898
epidemiología, 897
fisiología y estructura, 897
tratamiento, prevención, y control, 898
Fascitis necrosante, 224f
Fase
estacionaria, 33
delatencia, 33
logarítmica, 33
FE. *Véase* Factor, del edema.
Fenoles, 836
Fenómeno satélite, 373, 373f
Feohifomicosis, 797-798
subcutáneas, 762
diagnóstico de laboratorio, 762
enfermedades clínicas, 762
epidemiología, 762
morfología, 762
tratamiento, 762
Fermentación, 28
depiruvato, 28f
FHD. *Véase* Fiebre, hemorrágica del dengue.
Fibras, 533
Fibrinolisina, 226
Fibrosis «en tubo de arcilla», 904
Fiebre(s), 140
de las aguas negras, 865
amarilla, 644
ampollas producidas, 546
como barrera a la infección, 135
de los conejos, 386
entérica, 332
faringoconjuntiva, 537
garrapata(s), 386
decolorado, 633
distribución, 634f
evolución temporal, 634f
glandular, 386
Haverhill, 400
hemorrágica(s), 654
del dengue (FHD), 644
Kala-azar, 871
maculosa de las Montañas Rocosas, 451
de mordedura de rata, 399
de la mosca del ciervo, 386
ondulante, 385
de Oroya, 397
dePontiac, 393
posparto, 445
purpúricabrasileña, 367
asociada a *Haemophilus,* 3 72
0,460
recurrente
asociada a Borrelía, 435
endémica, 433
Borrelia en pacientes, 434f
evolución clínica, 43 6f
transmitida por piojos, 433
reumática, 244-245
rompehuesos, 644
en sarampión, 601
de las trincheras, 397
Filariosis malaya, 888
Füovirus, 623-624
diagnóstico de laboratorio, 624
enfermedades clínicas, 624
epidemiología, 624
estructura y replicacíón, 624
patogenia, 624
tratamiento, prevención, y control, 624
Filtración, 89
Fimbrias, 18, 195, 325,3 77
pili, 18
Fisión binaria, 851
FL. *Véase* Factor, letal.
Flagelados, 850-853
Dientamoebafragilís, 852
Giardia lamblia, 850-852
Trichomonas vaginalis, 852-853
Flagelos, 18, 325
Flavivirus, 637-645
características especiales, 638t
diagnóstico de laboratorio, 644
enfermedades clínicas, 644
epidemiología, 642-643
estructura y replicación, 639-640
genoma de togavirus y, 640f
mecanismos patológicos, 64 lt
patogenia e inmunidad, 640-641
patrones de transmisión, 643f
respuesta inmunitaria frente, 641-642
síndromes patológicos, 642f
tratamiento, prevención, y control, 644-645
Flebótomos
epidemiología, 929
enfermedades clínicas, 929
fisiología y estructura, 929
tratamiento, prevención, y control, 929
Fleming, Alexander, 1
Flucitosina, 725
mecanismos de resistencia frente, 730
Fluconazol, 724
Fluorescencia directa, 518
Fluorocromos, 172, 306
Fluorouracilo, 509
Foliculitis, 231, 361, 362f
Formaldehído, 89, 92
Formas
anulares, 172
en banda, 104, 139
filamentosas ramificadas, 11
L.443
de línea germinal, 113
cadenas Ig y, 114f
miceliales hialinas, micosis causadas, 795-797
Forúnculos, 231
Foscarnet, 510, 561
Fosfolipasa(s), 826
0 270,273,352
de *Pseudomonas,* 360
Fosforilación, a nivel de sustrato, 2 8
Fosforilcolina, 254
Frambesia, 427, 433
nodulos papilomatosos característicos, 43 3f
Franclsella
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 389
diagnóstico molecular, 389
identificación, 389
microscópico, 388-389

obtención de muestras, 388
serológico, 389
enfermedades clínicas asociadas, 388
epidemiología, 387-388
fisiología y estructura, 386-387
patogenia e inmunidad, 387
resumen(es), 387t
clínicos, 385t
tinción de Gram, 386f
tratamiento, prevención, y control, 389
FTA-ABS. *Véase* Anticuerpo antitreponémico fluorescente-absorción.
Fumonisinas, 814
Fusarium, ramificación en ángulo agudo, 796f
Fusarium oxysporum, en preparación azul de lactofenol, 796f
Fusión intercelular, 597
inducida por virus, 62
Fusobacterium nucleatum, aspecto, 42 i I'

Gametocitos, 861
Ganciclovir, 508-509, 561
Ganglios linfáticos, 101-102
organización, 103f
Gangrena gaseosa, 401, 405
Garrapata(s)
blandas, 433, 926f
diagnóstico, 927
duras, 451, 926f
enfermedades clínicas, 927
epidemiología, 926-927
fisiología y estructura, 926
parálisis, 927
tratamiento, prevención, y control, 927
Gastroenteritis, 328, 332, 344, 533
del lactante en ser humano, 627
producida
por adenovirus, 538
por bacterias gramnegativas, 424
Gatifloxacino, 211
Gemación, 62
Gen(es)
de respuesta de tolerancia a ácidos (ATR) ,330
víricos tardíos, 56
Genomas
víricos de ARN de cadena positiva, 59-60
en viriones, 48
de virus de ARN de cadena negativa, 60
Gentamicina, 209
Geotrichum capltatum, infecciones causadas, 790-791
Giardíalamblia, 850-852
ciclo vital, 8 50f
diagnóstico de laboratorio, 850
enfermedades clínicas, 850
epidemiología, 850
fisiología y estructura, 850
patogenia, 850
tratamiento, prevención, y control, 850-851
trofozoíto, 850f
Gingivoestomatitis herpética, 547f
Glándulas salivales, 620
Glomerulonefritis aguda, características epidemiológicas, 245t
Glucocálix, 17
Glucopéptidos, 207-208
Glucoproteínas, 824
Glucosa, metabolismo, 27
Glutaraldehído, 89, 92
Gonococemia, 316
Gonorrea, 315
Gordonia, 293
gp43, respuesta de *P. brasíliensis* frente, 716
Granulomas, 150, 300
inguinales, 336
Granulos, 132
de azufre, en pacientes infectados por *Actinomyces*, 417f
azurófilos, 104
específicos, 104
Granzimas, 123, 132
Gripe, 161. *Véase también* Ortomixovirus.
epidemiología, 614
evolución temporal, 613f
mecanismos patológicos, 612t
modelos, 61 lf
pandemias, 64t
productos de segmentos génicos, 610f
reorganización, 613f
replicación, 61 lf
resúmenes clínicos, 615
Griseofulvina, 726
Grupos de diferenciación (CD), 100
marcadores de importancia, 102t
GSS. *Véase* Síndrome, Gerstman-Straüssler-Scheinker.
Guanidina, 505
Guanina, relación citosina y, 8
Gusano
del corazón del perro, 893
látigo. Véase *Trichurís trichiura.*

HA. *Véase* Hemaglutininas.
Baemophílus
cápsula, 367
diagnóstico de laboratorio, 3 72-3 74
cultivo, 372-373
detección de antígenos, 373
identificación, 373-374
microscópico, 372
obtención de muestras, 372
enfermedades clínicas asociadas, 370-372
artritis, 371
celulitis, 371
chancroide, 372
conjuntivitis, 371
epiglotitis, 371
fiebre purpúrica brasileña, 372
meningitis, 370-371
otitis, 371
sinusitis, 371
epidemiología, 369-370
especies, asociadas a enfermedad en el ser humano, 368t
fisiología y estructura, 367-369
infecciones causadas, 371f
patogenia e inmunidad, 369
resumen, 369t
tinciones de Gram, 368
tratamiento, prevención, y control, 374
Halógenos, 91-92
Hantavirus, 651
síndrome pulmonar, 653-654
Haptenos, 109
HBcAg. *Véase* Antígeno, central de hepatitis B.
HBeAg. *Véase* Antígeno, e de hepatitis B.
HBsAg. *Véase* Antígeno, de superficie de hepatitis B.
Helicasa, 35
Helicobacter
asociado a enfermedad en el ser humano, 3 5 lt
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 354
detección de antígenos, 354
microscópico, 354
prueba de ureasa, 354
serológico, 354
enfermedades clínicas asociadas, 3 5 3 - 3 54
epidemiología, 352-353
factores de virulencia, 353t
fisiología y estructura, 351-352
microfotografía electrónica de barrido, 3 : *i i*
patogenia e inmunidad, 352
propiedades fenotípicas, 3 5 lt
resumen, 352t
tratamiento, prevención, y control. 3 54
Helmintos, 78
fisiología y replicación, 81
Hemadsorción, 615
de hematíes, 517
Hemaglutinación, 520f, 615
filamentosa, 377
inhibición, 188, 517
pruebas, 520f
Hemaglutininas (HA), 520f, 615
en estructura de ortomixovirus, 609
glucoproteínas, 53f
Hematíes, hemadsorción, 517f
Hemina, 367
Hemoflagelados, 870
Hepadnavirus, 678
características especiales, 679t
Heridas, 344
diagnóstico de enfermedad bacteriana. 217
quemaduras, 360, 361f
Herpangina, 585
Herpes
genital, 547
evolución clínica, 547f
de los gladiadores, 547
zóster, 552f
Herpesvirus simiae, 563
Hexaclorofeno, 93
Hexosa monofosfato, ruta. *Véase* Pentosa fosfato, ruta.
Hexones, 52
HHV6. *Véase* Virus, herpes, humano 6.
HHV7. *Véase* Virus, herpes, humano 7.
HHV8. *Véase* Virus, herpes, humano 8.
Hialuronidasa, 226
Hibridación *in situ*, 179, 518
Hidrofobia, 619
en rabia, 622
Hidrólisis de hipurato, 250
Hidróxido de potasio (KOH), 172
Hierro, 25
captación, 714-715
Hifas, 287
aéreas, 68, 287
de *Nocardia*, 29 Of
vegetativas, 68
Hikojima, 339
Hiperactivación, 198f
Hiperinfección, 886
Hiperqueratosis, 527
Hipersensibilidad anafiláctica, 113, 152
Hipnozoítos, 861
Hipurato, hidrólisis, 250
Histiocitos, 104
Histopatología por unión/borrado (U/B). 328
Histoplasma capsulatum, 714-715
alteración de pared celular de levadura. **715**
captación de hierro y calcio, 714-715
enfermedades clínicas, 774
evolución natural, 773f
fase micelial, 773f
formas de levadura intracelular, 773f

Hlstoplasma capsulatum (cont.)
en macrófagos de organismo anfitrión, 714
modulación pH fagolisosoma, 714
tinción de Giemsa, 738f, 773f
Hlstoplasma dublosll, enfermedades clínicas, 7 74
Histoplasmosis, 772-775
diagnóstico de laboratorio, 775
enfermedades clínicas, 774
epidemiología, 773-774
morfología, 772-773
tratamiento, 775
HLA, 127
Hodgkin
enfermedad, 553
linfomas, 557
Hongos
características
identificativas, 741
morfológicas de esférula grande, 803t
de patógenos, 70t, 739t-740t
definición, 2
desarrollo de resistencia antifúngica, 729t
diagrama celular, 68f
dimórficos, 2, 68
endógenos, 817
exógenos, 817
fase
parasitaria, 709
sapróbica, 709
importancia, 67
médica, 70t
infección, tasa de letalidad, 68t
morfología celular, 69f
papel, en la enfermedad, 817
patógenos primarios, 709
respuestas inmunitarias frente, 150
taxonomía, estructura, y replicación, 67-68
Horquillas de crecimiento, 36
HspB. *Véase* Proteína, de *shock* térmico.
HTLV-1. *Véase* Virus, de leucemia, de linfocitos T, en el ser humano.
Hymenokpis diminuta
diagnóstico de laboratorio, 915
enfermedades clínicas, 915
epidemiología, 915
fisiología y estructura, 915
tratamiento, prevención, y control, 915
Hymenolepis nana, 914-915
diagnóstico de laboratorio, 915
enfermedades clínicas, 914-915
epidemiología, 914-915
fisiología y estructura, 914
huevos, 915f
tratamiento, prevención, y control, 915

fcosadeltahedros, 52
Ictericia, 675
Idiotipos, 111
Idoxuridina, 509
IFA. *Véase* Análisis, de inmunofluorescencia.
IgA. *Véase* Inmunoglobulina, A.
IgA secretora (IgAs), 254
IgD. *Véase* Inmunoglobulina, D.
IgE. *Véase* Inmunoglobulina, E.
IgG. *Véase* Inmunoglobulina, G.
IgM, 110. *Véase* Inmunoglobulina, M.
IL-2R. *Véase* Receptor, de IL-2.
Imiquimod, 506, 511, 527
Impétigo, 231
ampolloso, 229, 230f
Inaba, 339
Indinavir, 505, 510
Indoforos, 91
Infección(es)
abortivas, 493
de aparato urinario, 327, 361-362
asociadas a *Haemophllus,* 3 72
bucales, 697-699
causadas por *Haemophllus,* 371f
complexión antigénica, 3
cutáneas, 364
endógenas, 3
exógenas, 3, 291
gastrointestinales, 699-700
ginecológicas, producidas por bacterias gramnegativas anaerobias, 424
intraabdominales, producidas por bacterias gramnegativas anaerobias, 424
latentes, 495
lisogénica, 41
lítica(s), 40, 493
en citopatogenia vírica, 493-494
en intercambio de material genético, 40
miocárdicas, 585
en mujeres embarazadas, 249
no citolíticas, 496
no lítica, en citopatogenia vírica, 495
oculares, 362, 700
de oído, 362
de órganos y tejidos, 700-701
pelo
ectótrica, 749
esquema, 752f
endótrica, 749
esquema, 752f
fávica, 749
esquema, 752f
pericárdicas, 585
persistentes, 493, 495, 498
pulmonares, 360
respiratorias, 697-699
septicémicas nosocomiales, 780t
mortalidad atribuible, 783t
superficies corporales y, 194f
víricas
defensas del anfitrión frente, 496
diagnóstico, 514f
localizaciones frecuentes, 697
períodos de incubación, 498t
resolución, 496
tipos, 49 3t
zoonóticas, 621
Inflamación
aguda, 136
diapedesis de neutrófilos como respuesta, 139f
Ingeniería genética, de bacterias, 44-46
Ingle colgante, 892
Inhibidores
no nucleósidos de polimerasa, 510
estructura, 510f
deproteasas, 510, 670
de transcriptasa inversa
análogos de nucleósidos, 670
no nucleósidos, 670
Inmunidad
celular, 496
defectuosa, 704
de micobacterias, 306
específica antígenos, 146-147, 496
deficiencias, 156-157
humoral, 146
linfocitos T, 147
Inmunización
activa, 159,160
natural, 159
pasiva, 159-160, 503, 607
pautas recomendadas, 165f
programas, 166
tipos, 160f
frente a virus del sarampión, 599
Inmunoanálisis
de anticuerpos y antígeno soluble, 185-188
de antígeno asociado a células, 184-185
de cuantificación de anticuerpos o antígenos, 187f
enzima, 432
para localización de antígenos, 186f
Inmunodeficiencia, 155-158
en acción de fagocitos, 156
complemento, 156
inmunosupresión y, 155
de linfocitos, 157t
Inmunodiagnóstico, en diagnóstico de parasitosis, 844-845
Inmunodifusión radial sencilla, 184
Inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas (ELISA), 185-186,438,518
Inmunofluorescencia, 184, 518
indirecta, 184
para localización
de antígenos, 186f
de virus herpes, 186
mmunogenética, respuesta inmunitaria humoral y, 113-114
Inmunógenos, en respuesta inmunitaria humoral, 109-110
Inmunoglobulina(s)
A (IgA), 113, 142,150
respuestas de linfocitos coope adores
producción
THly, 116
TH2y, 116
cadenas, 112
comparación de estructuras, 111
D (IgD), 112-113
E (IgE), 113,150
hipersensibilidad y, 152
específica de virus, 519
G(IgG), 113,142, 150
digestión proteolítica, 112f
M(IgM), 113,142,150
en profilaxis postexposición, 160t
regiones bisagra, 110
tipos, 110-133
frente a la varicela zóster (VZIg), 553
Inmunomoduladores, 511
Inmunopatogenia, 151-154
patogenia bacteriana y, 197-198
Inmunopatologías víricas, 148-150
Inmunosupresión, 155
Inoculación animal, en diagnóstico de parasitosis, 846
Insectos, 80-81,927-934
chinches, 933
dípteros hematófagos, 927-930
escozor, 933-934
moscas
muscoides, 930
que provocan miasis, 931
que pican
enfermedades clínicas, 934
epidemiología, 934
fisiología y estructura, 933-934
tratamiento, prevención, y control, 934
piojos, 931-932
tábanos, 930
del ciervo, 930
Integrasa, 661

Intercambio de material genético
en células procariotas, 39-40
nuevos tipos de virus y, 63
transducción, 44
Interferencia heteróloga, 517, 645
Interferones (IFN), 97, 505, 506, 527
a, 505
|3, 505
propiedades básicas, 144t
en respuestas frente a virus, 144-146
vías de inhibición, 146f
Internalinas, 372
Intimina, 328
Invasión, en patogenia bacteriana, 195-196
Isatina |3-tiosemicarbazona, 505
Islas
de patogenicidad, 41
deSaímonelío(SPI), 330
de virulencia, 41
Isoniazida, 208
Isopropranol, 93
hosporabelli, 854-855
ciclo vital, 854f
diagnóstico de laboratorio, 855
enfermedades clínicas, 855
epidemiología, 854-855
fisiología y estructura, 854
tratamiento, prevención, y control, 855
Isotipos, 111
ISVP. *Véase* Partícula, subvírica infecciosa/intermedia.
Itraconazol, 724

Kaposi, sarcoma, 562, 668
Katayama, síndrome, 903
Kawasaki, enfermedad, 704
Ketoconazol, 723
Kingella kingae, 321
Kinyoun, método, 306
Klebsiella, 335-336
microscopía óptica, 336f
úlcera peniana causada, 336f
Koch, Robert, 1
Koch-Weeks, bacilo, 3 71
KOH. *Véase* Hidróxido de potasio.
Koplik, puntos, 601
Kupffer, células, 104
Kuru, 693-694

Lacazia loboi, 804f
|3-Iactamasas de espectro extendido (ESBL), 205
Lactobacillus, 420
Lactosa, fermentador, 323
Ladilla. *Véase* Piojo, del pubis.
Lady Windermere, síndrome, 304
Lamivudina, 509, 684
Langerhans, células, 105, 121, 299
Laringitis, 603, 604, 698
Laringotraqueobronquitis, 603
Larva(s)
filariformes, 884, 886
migratoria cutánea, 885
rabditiformes, 884, 885
Lectinas, 123
Legionelosis, 393
Legionellaceae
asociadas a enfermedad en el ser humano, 392f
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 394
identificación, 395
microscópico, 394
pruebas
de amplificación de ácidos nucleicos, 394
de antígeno urinario, 394
serológico, 394-395
enfermedades clínicas asociadas, 393-394
comparación, 393t
fiebre de Pontiac, 393-394
legionelosis, 394
epidemiología, 393
fisiología y estructura, 391
patogenia e inmunidad, 391-393
resumen, 392t
tinción de Gram, 392f
tratamiento, prevención, y control, 395
Leishmania, 871-873
ciclo vital, 8 71f
en el ser humano, 8 71t
Leishmania braziliensis, 872-873
diagnóstico de laboratorio, 8 72
enfermedades clínicas, 872
epidemiología, 872-873
fisiología y estructura, 8 72
tratamiento, prevención, y control, 8 72
Leishmania donovaní
diagnóstico de laboratorio, 872
enfermedades clínicas, 871-872
epidemiología, 871
fisiología y estructura, 871-872
tratamiento, prevención, y control, 872
Leishmania trópica
diagnóstico de laboratorio, 872
enfermedades clínicas, 872
epidemiología, 872
fisiología y estructura, 8 72
tratamiento, prevención, y control, 872
Leishmaniosis
cutánea, 8 72
mucocutánea, 872
visceral, 871
Lente
objetivo, 171
ocular, 171
Lentivirinae, 657, 658
Lepra, 301
lepromatosa, 301, 304f
tinciones acidorresistentes de biopsias cutáneas, 302f
tuberculoide, 301, 303f
Leptospira, 438-441
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 440-441
microscópico, 440
serológico, 441
sondas de ácidos nucleicos, 441
enfermedades clínicas asociadas, 440
epidemiología, 440
fisiología y estructura, 439
patogenia e inmunidad, 439-440
resumen, 439f
tinción de plata, 43 9f
tratamiento, prevención, y control, 441
Lesión(es)
numular, 893
vesiculares, 545, 700
Leucemia linfocítica aguda de linfocitos T del adulto (ATLL), 672
Leucocitos, 138
polimorfonucleares. *Véase* Neutrófilos
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), 523
Leucoplasia de células vellosas, 557
Levadura, 2
composición de pared celular, 715
modulación, e interacciones con sistema inmunitario de anfitrión, 712
Levofloxacino, 211
Lincosamida, 209t
Linfadenopatía, 556
Linfocito(s), 105-107
atípicos, 555, 557
B
activación, 116f
deficiencias, 157
desarrollo, 101
diferenciación, 115
función, 105-106
marcadores de superficie, 107f
Ty, 106t
citolíticos naturales (NK), 105,144
activados por citocinas (LAK), 124
granular, 107
en respuesta inmunitaria celular, 123-124
inmunodeficiencias, 157t
NK. *Véase* Linfocitos, citolíticos naturales,
reacción mixta frente, 151
T, 106-107
activación de CD4, 129
atípicas, 555f
CD4, 141,665f
CD8, 108, 132
citolíticos CD8 (LTC), 148
interacción de célula diana, 132f, 147
cooperadores, ruta, de respuesta inmunitaria, 712
CPA que interaccionan, 129f
desarrollo, 101, 124-125
que expresan CD4, 663
yB, 106t
marcadores de superficie, 107f
presentación de antígenos, 126-128
receptores de superficie celular, 125-126
en respuesta inmunitaria celular, 124
restricción de CPH y presentación antigénica, 125f
trópicos, 660
TH1.125, 130-132,496
CD4, 141, 147
citocinas producidas, 13 lf
TH2, 125, 130-132,496
CD4, 141
citocinas producidas, 13 lf
ineficaz, respuesta inmunitaria, 713
TH3, 132
Linfocitosis, 555, 557
Linfogranuloma venéreo, 464, 468
paciente aquejado, 466f
Linfoma, derrame primario, 562
Linnaeus, Carolus, 1
Lipasas, 226
Lípidos, 29
Lipopolisacáridos (LPS), 17, 323, 339, 378
actividades, 197f
CD14y, 123
de envoltura de células gramnegativas, 21f
en paredes celulares, 21-22
porción de Iípido A, 196
Lipoproteínas, 17
Líquido cefalorraquídeo, diagnóstico de enfermedad bacteriana, 216
Lisosomas, 139
Lisotipado, definición, 7
Lisozimas, definición, 16

histeria monocytogenes
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 275
microscópico, 275
enfermedades clínicas asociadas, 275
epidemiología, 274-275
en líquido cefalorraquídeo, 2 74f
patogenia e inmunidad, 2 73-2 74
resumen, 274t
clínico, 275t
tratamiento, prevención, y control, 276
Listeriolisina 0, 273
LMP. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
Loa loa, 890-891
diagnóstico de laboratorio, 890
enfermedades clínicas, 890
epidemiología, 890
fisiología y estructura, 890
tratamiento, prevención, y control, 891
Lobomicosis, 805
diagnóstico de laboratorio, 805
enfermedades clínicas, 804-805
epidemiología, 805
lesiones tipo queloide, 805
morfología, 804-805
tratamiento, 805
Loeffler, síndrome, 885
Loxoscelismo, 922
LPS. *Véase* Lipopolisacáridos.
LTC. *Véase* Linfocitos, T, citolíticos, CD8.
LTR. *Véase* Repetición terminal larga.
Lyme, enfermedad, 433
asociada a *Borrelia,* 435-436
definición, 43 6t
eritema migratorio, 43 7
pruebas, 438t

Macrófagos, 104, 150
algunos productos, 140t
células, estirpe monocítica, 123
estructuras superficiales, 105
que expresan CD4, 663
factor de activación, 130, 145
funciones, 141f
H. *capsulatum,* 714
Macrólidos, 209t
Máculas, 700
de tina negra, 74 7f
Malassezia fúrfur
infecciones causadas, 789-790
microfotografía electrónica de barrido, 746f, 789f
tinciones, 746f
MALT. *Véase* Tejido, linfoide, asociado a mucosas.
Mansonella ozzardi, 891
Mansonellaperstans, 891
Mansonella streptocerca, 891
Mastocitos, 113
MAT. *Véase* Prueba, de aglutinación microscópica.
Material
genético vírico, detección, 518-519
sigmoidoscópico, en obtención de muestras, 842
Maurer, puntos, 864
Médula ósea, en diferenciación células hematopoyéticas, 101
Melioidosis, 364
Membrana(s)
citoplásmica, 13
en estafilococos, 223
función, 14f
externa, 17
mucosas
como barrera frente a infección, 135
mezcla y coincidencia, 546
Memoria
inmunitaria, 496
respuesta de, 189
Meningitis, 256, 275, 316-317
aséptica, 644, 702
asociada a *Haemophilus,* 3 70-3 71
criptocócica, 789t
neonatal, 327-328
vírica, 586
Meningococemia, 317
lesiones cutáneas, 317f
Meningoencefalitis, 702, 869
Merogonio, 858
Merozoítos, 861
Mesosoma, 13
Metabolismo
aerobio de glucosa, 30f
biosíntesis y, 30-32
conversión de energía y, 25-26
de glucosa, 2 7
requisitos, 2 5
Metacercaria, 897
Metales pesados, 832
Metamorfosis, 917
Metaneumovirus, 597
humano, 607
Metazoos, 76-81
fisiología y replicación, 81
Metilisoxazol, 503
Métodos microscópicos, 171-175
alternativas, 844-845
de campo
brillante, 171
oscuro, 171-172
de contraste de fase, 172
electrónicos, 172
examen
directo, 172-173
tinciones
acidorresistentes, 174
diferenciales, 174
fluorescentes, 174-175
de fluorescencia, 172
preparaciones y tinciones, 173t, 174t
Metronidazol, 211
Miasis
accidental, 931
específica, 931
semiespecífica, 931
Micelio, 68
Micetoma
actinomicótico, 291
eumicótico, 759-760
diagnóstico de laboratorio, 760
enfermedades clínicas, 760
epidemiología, 759
morfología, 759
tratamiento, 760
Micobacterias, 18
clasificación, 298t
control, 309
de crecimiento
lento, 305
rápido, 305
diagnóstico de laboratorio, 305-308
cultivo, 307-308
identificación, 308
inmunidad celular y, 306
microscópico, 306-307
pruebas químicas, 308t
sondas de ácidos nucleicos, 307
estructura de pared celular, 229f
fisiología y estructura, 297-298
inmunoprofilaxis, 309
quimioprofilaxis, 309
relevantes, 298t
tratamiento, 308-309
Micosis
agentes etiológicos, 72t
clasificación, en el ser humano, 71-73
cutáneas, 71-72, 745, 748-754
dermatofitosis, 748-754
diagnóstico de laboratorio
algunos métodos y tinciones, 73 7t
características identificativas, 741
cultivo, 738-741
localizaciones corporales, obtención, y métodos diagnósticos, 735t, 736t
obtención de muestras, 733-734
tinciones y examen microscópico, 734-738
dimórficas endémicas, 765-778
blastomicosis, 765-769
características, 766t
coccidioidomicosis, 769-772
diagnóstico, 770t
distribución geográfica, 768f
fases saprobia y parásita, 76 7f
histoplasmosis, 772-775
endémicas, 72
de etiología desconocida, 801-809
factores predisponentes, 780t
fármacos antimicóticos en tratamiento, 726-728
incidencia de micosis invasivas, 68t
marcadores inmunológicos, moleculares y bioquímicos para detección, 741-743
oportunistas, 73, 779-800
agentes, 78 It
candidiasis, 779-787
hongos levaduriformes
como causa de otras, 787-791
no candida como causa, 787-791
patogenia, 709-718
primarias y oportunistas, 710t-711t
reconocimiento clínico, 733
resumen, 818t-819t
subcutáneas, 72, 745, 755-763
cigomicosis, 760-762
cromoblastomicosis, 757-759
esporotricosis linfocutánea, 755-763
micetoma eumicótico, 759-760
microorganismos implicados con frecuencia, 75 6t
superficiales, 71, 745-748
piedra
blanca, 747-748
negra, 748
pitiriasis versicolor, 745-746
tina negra, 746-747
Micotoxicosis, 811-816
supuestas, 816
Micotoxinas, 811-816
diversas, 816
enfermedades relacionadas, 813t
exposiciones, 812f
Microbiología diagnóstica, 3
Microfilarias, diferenciación, 890f
Microflora
en aparato genitourinario, 85-86
en boca, bucofaringe, nasofaringe, 84
en cuello uterino, 86

en esófago, 85
en estómago, 8 5
importancia, 83
en intestino
delgado, 85
grueso, 85
en oído, 84
en ojo, 84
en piel, 86
en uretra anterior, 8 6
en vagina, 86
en vías respiratorias inferiores, 84
Microfotografías electrónicas, de división celular de bacterias grampositivas, 22f
Microglía, 104
Microscopía electrónica, en diagnóstico de enfermedad vírica, 515-516
Microspora, 76
esporas, 859f
Microsporidios, 858-859
diagnóstico de laboratorio, 859
enfermedades clínicas, 858-859
epidemiología, 858
fisiología y estructura, 858
patogenia, 858
tratamiento, prevención, y control, 859
Microsporum canis, 75 lf
Mielitis, 702
Migración, 838
Mimetismo, 827
Minociclina, 209
Mionecrosis, por clostridios, 405
Miositis supurativa, 405
Miratidium, 897, 902
Mobiluncus, 419
enfermedades asociadas, 416f
tinción de Gram, 419f
Modificaciones postranscripción, de proteínas víricas, 61
Moho, 2
Moléculas
accesorias, 126
de adhesión, 126
celular, 101
pentaméricas, 113
Molusco contagioso, 565
lesiones, 570f
como síndrome de poxvirus, 5 70
Monobactámicos, 207
Monocitos, 104-105
células, estirpe de macrófagos, 123
Mononucleosis, 702
heterófila negativa, 560
infecciosa heterófila positiva para anticuerpos, 553, 556
Moraxella catarrhalis, 365
tinción de Gram, 364f
Morganella, 336-337
Mórula, 457, 459
de *Ehrlichia cernís,* 458f
Mosca(s)
causantes de miasis, 931
muscoides
epidemiología, 930
fisiología y estructura, 930
prevención y control, 930
negras
diagnóstico, 929-930
enfermedades clínicas, 929
epidemiología, 929
fisiología y estructura, 929
fotografía, 929f
tse-tse, 930f
Mosquitos
enfermedades clínicas, 928
epidemiología, 928
fisiología y estructura, 928
tratamiento, prevención, y control, 928
•Vloxifloxacino, 211
Mucinasa, 352
Mucopéptido, 18-19
Muestras
fecales
diagnóstico
de enfermedad bacteriana, 218-21S
de parasitosis, 838-841
examen, 841-842
concentración, 842
macroscópico, 841-842
preparación
directa en fresco, 842
teñida permanentemente, 842
genitales, diagnóstico de enfermedad bacteriana, 218
perianales, 842
urogenitales, 843
Müller, Otto, 1
Mundo microbiano, 1-2
Mureína, 18-19
Mutaciones
atenuadas, 63
cambio de marco de lectura, 3 9
condicionales, 63
consecuencias, 38-39
conservadoras, 38
deleción, 63
intervalo de anfitriones, 63
letales, 63
nulas, 39
placa, 63
sensibles
al frío, 63
a la temperatura, 63
de sentido erróneo, 3 8
silenciosas, 38
sin sentido, 38
somáticas, de genlg, 114
Mutágenos, cambio de marco de lectura, 38
Mycobacterium kansasll, colonias, 229f
Mycobacteríum leprae
enfermedades clínicas asociadas, 300
epidemiología, 303
patogenia e inmunidad, 301-303
resumen, 302t
Mycobacteríum tuberculosis
colonias, 299f
definición de PPD, 306t
enfermedades clínicas asociadas, 300-301
epidemiología, 300-301
patogenia einmunidad, 298-300
resumen, 299t
tinciones acidorresistentes, 307f
Mycoplasma
aspecto, 445f
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 445-446
diagnóstico molecular, 446
microscópico, 445
serológico, 446
enfermedades clínicas asociadas, 445
epidemiología, 444-445
fisiología y estructura, 443
patogenia e inmunidad, 443-444
propiedades, 444t
pruebas diagnósticas, 446t
resumen, 444t
en el ser humano, 444t
tratamiento, prevención, y control, 446-447

NADH. *Véase* Dinucleótido de adenina-nicotinamida.
Naegleria, 869-870
trofozoítos, 870f
Necatoramericanus, 884-885
diagnóstico de laboratorio, 884
enfermedades clínicas, 884
epidemiología, 884
fisiología y estructura, 884
tratamiento, prevención, y control, 88 5
Nef, 662
Negri, cuerpos, rabia y, 515f, 623
Neisseria gonorrhoeae
características diferenciales, 319t
diagnóstico de laboratorio, 317-319
amplificación de ácidos nucleicos, 3 19
cultivo, 318
identificación, 318-319
microscópico, 317-318
enfermedades clínicas asociadas, 315-316
epidemiología, 315
en exudado uretral, 312f
factores de virulencia, 314t
fisiología y estructura, 311-314
patogenia e inmunidad, 314-315
resumen(es), 312t
clínicos, 316t
tratamiento, prevención, y control, 319-320
Neisseria meníngitídís
características diferenciales, 319t
diagnóstico de laboratorio, 317-319
amplificación de ácidos nucleicos, 3 19
cultivo, 318
identificación, 318-319
microscópico, 317-318
epidemiología, 315
fisiología y estructura, 311-314
patogenia e inmunidad, 314-315
resúmenes clínicos, 316t
tinción de Gram, 318f
tratamiento, prevención, y control, 319-320
Nelfmavir, 510
Nematodos, 78, 879-895
ancilostomas, 884-885
Ascarislumbrieoídes, 881-882
Brugiamalayi, 888-890
Dirofilaria immitis, 893
Dracunculus medinensís, 893-894
eliminación, 151
Enterobius vermicularis, 879-881
Loa loa, 890-891
Mansonella, 891
Onchocerca volvulus, 891-893
con relevancia médica, 880t
Strongyloidesstercoralis, 885-887
Toxocara canis, 882-883
Toxocara cati, 882-883
Trichinella spiralis, 887-888
Trichuris trichiura, 883-884
Wuchereria bancroftí, 888-890
Neonatos, 157
Neoplasia(s), 704
cervical, 527

Neumocistosis, 798-800
Neumolisina, 254
Neumonía, 232, 255, 560
atípica, 445,461
células gigantes, 600
intersticial, 466, 552
del lactante, 467
Pneumocystls, 668
por sarampión, 602
porVSR, 607
Neumonitis, 560
alérgica, 294
Neuralgia, posherpética, 552
Neuraminídasa (NA), 505
en estructura de ortomixovirus, 609
Neutralización, 146, 188, 520f
como método serológico, 519
Neutróflos, 103-104, 151
destrucción independiente de oxígeno y, 140
diapedesis como respuesta a señales inflamatorias, 139f
Nevirapina, 505-510
Nitroimidazoles, 833-834
Nocardia
diagnóstico de laboratorio, 291-292
enfermedades clínicas asociadas, 291
epidemiología, 291
fisiología y estructura, 287-290
hifas aéreas, 290f
lesiones cutáneas causadas, 291f
patogenia e inmunidad, 290-291
resumen, 289t
tinción
acidorresistente, 290f
deGram, 288f
tratamiento, prevención, y control, 292
Nocardíopsís, 294
Nocardiosís
cutánea, 290
resumen clínico, 29It
Nodulos, 700
Norovirus, 594-595
características, 594t
diagnóstico de laboratorio, 594-595
enfermedades clínicas, 594
epidemiología, 594
estructura y replicación, 594
patogenia, 594
resúmenes clínicos, 595
tratamiento, prevención, y control, 595
NP, *Véase* Nucleoproteínas.
Nucleasa, 226
Nucleocápsides
helicales, 619
en víriones, 48-49
Nucleoides, 12
Nucleoproteínas (NP), 597
Nucleósidos, análogos, 505
aciclovir, valaciclovir, penciclovir, y pamciclovir, 507-508
arabinósido de adenina, 510
azidotimidina, 509
cidofovír y adefovir, 509
dedesoxinosina, didesoxicitidina, estavudina, y lamivudina, 509
estructura, 506f
fluorouracilo, 509
ganciclovir, 508-509
idoxuridina, 509
ribavirina, 509
trifluorotimidina, 509
Nucleótidos, análogos, 39
Obtención de muestras, 842-843
aspirado (s)
de absceso hepático, 842-843
duodenales, 842
de enfermedades víricas, 513-514
esputo, 843
material sigmoidoscópico, 842
no sanguíneas, 844
orina, 843
perianales, 842
urogenitales, 843
Ocratoxinas, 814-815
Oftalmía gonocócica neonatal, 317
Ogawa, 339
Oído
diagnóstico de enfermedad bacteriana, 217
infecciones, 362
Ojo
diagnóstico de enfermedad bacteriana, 217
infecciones, 362, 700
Oligodextronucleótidos, CpG, 506
Onchocerca volvidas, 891-893
ciclo vital, 89If
diagnóstico de laboratorio, 892
enfermedades clínicas, 892
epidemiología, 892
fisiología y estructura, 891-892
hembra adulta, 893f
microfilarias, 892f
tratamiento, prevención, y control, 892-893
Oncocercosis, 892
Oncogenes, 495, 525
ejemplos representativos, 672
virus y, 704
Oncornavirus, 657
Oncosferas, 909
Oncovirinae, 657, 658
Onicomicosis, 753f
no causada por hongos dermatofíticos, 754
Opérculo, 897
Operón, 31,35
en expresión génica, 3 7
transcripción, 36f
de triptófano (trp), 3 7
regulación, 38f
Opísthorchis sínensis, 899-900
ciclo vital, 9 OOf
diagnóstico de laboratorio, 900
enfermedades clínicas, 900
epidemiología, 900
fisiología y estructura, 899-900
huevo, 9 OOf
tratamiento, prevención, y control, 900
Opsoninas, 118
receptores, 123,139
Opsonización, 146
Orbivirus
diagnóstico de laboratorio, 633
enfermedades clínicas, 633
epidemiología, 633-634
patogenia, 633
tratamiento, prevención, y control, 633
Orf
lesiones producidas, 569f
como síndrome de poxvirus, 569-570
Órganos linfoides
primarios, 101
secundarios, 101
Orientía
asociada a enfermedad en el ser humano, 45 Ot
epidemiología, 450f
evolución clínica de la enfermedad causada, 452t
fisiología y estructura, 449-450
Orientía tsutsugamushl, 454-455
Orina
como barrera frente a la infección, 135
diagnóstico de enfermedad bacteriana, 217-218
obtención de muestras, 843
Ornitosis, 470
Ortomixovirus, 609-617. *Véase también* Gripe.
diagnóstico de laboratorio, 615-616
enfermedades clínicas, 615
epidemiología, 612-615
estructura y replicación
HA, 609
NA, 609-610
patogenia e inmunidad, 611-612
tratamiento, prevención, y control, 616
Ortorreovirus, 627, 630-631
diagnóstico de laboratorio, 631
enfermedades clínicas, 631
epidemiología, 631
patogenia e inmunidad, 631
tratamiento, prevención, y control, 631
Oseltamivir, 506, 511, 610, 616
Osteoclastos, 104
Osteomielitis, 232-233
Otitis media, 255-256
asociada a *Haemophüus,* 371
crónica, 362
externa maligna, 362
Ouchterlony, inmunodifusión doble, 184
Óxido de etileno, 80, 91
Oxiuros, 879-881

Pl, 443
pl05RB, 535
p53, 535
Paludismo, tertiano maligno, 864
P-aminosalicílico, 211
Panadizo herpético, 547, 548f
Pandemias, 501, 609
de gripe, 614t
Panton-Valentine, leucocidína, 225
Papaína, 110
Papanicolau, frotis cervicales teñidos con tinción, 527f
Papilomas, 523-524
piel normal en comparación, 528f
Papilomavirus humanos (PVH)
diagnóstico de laboratorio, 527
enfermedades
causadas, 524t
clínicas
displasia y neoplasia cervicales, 527
tumores benignos de cabeza y cuello, 526-527
verrugas, 526
anogenitales, 527
epidemiología, 525-526
estructura y replicación, 523
genoma, 524f
mecanismos patológicos, 52 5t
microfotografías electrónicas, 524f
patogenia, 523-524
progresión, 525t
tratamiento, prevención, y control, 527-528
Pápulas, 700
Paracoccldloldes braslllensls, 715-716
evolución natural, 776f
forma en fase de levadura teñida con GMS, 776f
glucanos de pared celular en patogenia, 715
influencia hormonal en la infección, 715
respuesta a gp43, 716

Paracoccidioidomicosis, 775-777
diagnóstico de laboratorio, *777*
enfermedades clínicas, *776-777*
epidemiología, 776
morfología, 776
tratamiento, *777*
Paragonimiosis, 901
Paragonlmus westermani, 900-902
ciclo vital, 901f
diagnóstico de laboratorio, 901
enfermedades clínicas, 901
epidemiología, 901
huevo, 90 If
tratamiento, prevención, y control, 902
Parálisis espástica, 407
Paramixovirus, 597-608
características especiales, 598t
estructura y replicación, 597-598
modelo, 598f
replicación, 599f
Parasitofora, 858
Parásitos, 67
asociados a enfermedad en el ser humano, 936t, 937t
características de parásitos patógenos, 77t-78t
ciclo vital, 837-838
clasificación, 75
definición, 2
detección de parásitos intestinales, 841t
elusión de respuesta inmunitaria, 151
endógenos, 823
energía, 463
estrategias quimioterápicas frente, 830t
exógenos, 823
identificados con frecuencia, 841t
importancia, 75
infección, defensas, 104
mecanismos de adhesión, 824t
paludismo humano, 862t
papel, en enfermedad, 935
con relevancia médica, 76
resistencia farmacológica, 830
respuesta inmunitaria, 150-151
transmisión, 79t-80t
vías de entrada, 824t
Parasitosis
diagnóstico, 837-846
basado en PCR, 845t
ciclo vital del parásito, 837-838
consideraciones generales, 838
cultivo, 845
diagnóstico molecular, 845
inmunodiagnóstico, 844-845
inoculación animal, 846
Iocalizaciones corporales, obtención de muestras y, 839t-840t
métodos, 838t
sangre y tejido, 843-844
en tubo digestivo y aparato urogenital, 838-843
xenodiagnóstico, 846
mecanismos patológicos, 825t
patogenia, 823-827
adhesión y replicación, 824-825
alteración, elusión, e inactivación de defensas del anfitrión, 826-827
daño celular y tísular, 825-826
exposición y entrada, 823-824
factores asociados, 824t
reacciones inmunopatológicas frente, 826t
Paredes celulares
ácidos teicoicos, 19-20
de bacterias
gramnegativas, 12f
grampositivas, 12f
componente de peptidoglucano, 16f, 18-19
de estafilococos, 223f
estructura y biosíntesis, 18-22
glucanos, en patogenia de *P brasiliensis,* 715
inhibición de síntesis, 203-208
antibióticos p-lactámicos, 204-207
cicloserina, 208
etambutol, 208
etionamida, 208
glucopéptidos, 207-208
isoniazida, 208
polipéptidos, 208
de levaduras, 715
LPS, 21-22
síntesis de peptidoglucano, 19
en ultraestructura bacteriana, 13-15
Parotiditis, 597, 701
diagnóstico de laboratorio, 605-606
enfermedades clínicas, 605
epidemiología, 605
evolución temporal, 605f
mecanismos
de diseminación, 605f
patológicos, 604t
patogenia e inmunidad, 604-605
tratamiento, prevención, y control, 606
Parotitis, 604
Partícula(s)
defectuosas, 54-55
subvírica infecciosa/intermedia (ISVP), 627
Parvovirus. *Véase tambiénB19.*
diagnóstico de laboratorio, 576
diseminación, 575
enfermedades clínicas, 575-576
epidemiología, 575
estructura y replicación, 573
evolución bifásica, 5 74
genoma, 574t
microfotografía electrónica, 5 74f
patogenia e inmunidad, 573-574
propiedades especiales, 574t
resúmenes clínicos, 576t
tratamiento, prevención, y control, 576
Pasteur, Louis, 1
Pasteurella, 374-375
asociada a enfermedad en el ser humano, 375t
muestra respiratoria, 375f
Pasteurellaceae, 368t
características diferenciales, 373t
Patogenia
bacteriana, 193-201
colonización, adhesión, e invasión, 195-196
destrucción tisular, 196
elusión de defensas del organismo anfitrión, 198-201
endotoxinas, 196-197
exotoxinas, 197
inmunopatogenia y, 197-198
toxinas, 196
vírica
citopatogenia
infecciones líticas, 493-494
mecanismos, 494t
nolítica, 495
virus oncógenos, 495-496
determinantes, 492, 493t
estadios, 492f
etapas básicas, 491
infección de tejido diana, 491-492
inmunopatología, 496-497
Patógenos
estrictos, 83
intracelulares, 201
micóticos, 709
dimórficos endémicos, 765-778
obtención de muestras, 214t-215t
oportunistas, 83, 709, 716-718
primarios, 709
Patrones
moleculares asociados a patógenos (PAMP), 97,121-122,137
de sensibilidad a antibióticos, definición, 7
PBP. *Véase* Proteínas, de unión, a penicilina.
PCR. *Véase* Reacción, en cadena, de la polimerasa.
PCR-TI. *Véase* Reacción, en cadena, de la polimerasa-transcriptasa inversa.
Pedipalpos, 923
Peliosis hepática, 397
Penciclovir, 507-508, 549
Penetración, como diana antivírica, 503-504
Penicilina-1
de amplio espectro, 206
resistente a penicilinasa, 206
tipos, 206t
Peniciliosis porP. *marneffeí, 777-778*
diagnóstico de laboratorio, 778
enfermedades clínicas, 778
epidemiología, *777-778*
fase levaduriforme teñida con GMS, 777f
morfología, *777*
tratamiento, 778
Penicilinasa, 226
Pentámeros, 581
Pentastomida, 80
hembra adulta, 918f
porocefálidos, 918, 920
diagnóstico de laboratorio, 920
enfermedades clínicas, 920
epidemiología, 918
fisiología y estructura, 918
tratamiento, prevención, y control, 918
Pentastomiosis, 918
Pentosa fosfato, ruta, 29-30, 31f
Pepsina, 110
Peptidasas, C5a, 242
Peptidoglucano, 13, 196
de estafilococos, 222-223
fragmentos, 254
en paredes celulares, 16f, 18-19
precursor, 19f
síntesis
etapas, 20f
en pared celular, 19
Peptostreptococcus, nueva clasificación, 416f
Pérdida de envoltura, como objetivo de fármacos antivíricos, 503-504
Perforina, 123, 132
Periodicidad nocturna, 837
Peróxido de hidrógeno, 89, 92, 254
Pertactina, 377
Peste
bubónica, 335
neumónica, 335, 338
salvaje, 334
urbana, 334

Peyer, placas, 101, 103
células linfoides estimuladas, 104f
Picornavirus, 579-589, 675
enterovirus, 581-587
estructura, 579-580
cápside icosahédrica, 579
genoma, 579, 581f
mecanismos patológicos, 582t
propiedades especiales, 580t
replicación, 59f, 580-581
resúmenes clínicos, 589t
rinovirus, 588-589
Piedra(s)
blanca
diagnóstico de laboratorio, 748
enfermedades clínicas, 747
epidemiología, 747
morfología, 747
tratamiento, 748
deestruvita, 284
negra
diagnóstico de laboratorio, 748
enfermedades clínicas, 748
epidemiología, 748
morfología, 748
tratamiento, 748
renales, 283
Piel, 194
como barrera frente a la infección, 135
infecciones, 360-361
producidas por bacterias gramnegativas anaerobias, 424
microflora, 86
microorganismos frecuentes, 86t
Pielonefritis, 445
Pili, 312
conjugativos, 325
fimbrias, 18
Pilinas, 313
Pilus sexual, 43
Pinta, 427,433
Piocianina, de *Pseudomonas,* 359
Pioderma, 243
Piojo, 433
del cabello, 931
del cuerpo, 931, 931f
diagnóstico, 932
enfermedades clínicas, 932
epidemiología, 931-932
fisiología y estructura, 931
del pubis, 931, 931f
abdomen en forma de cangrejo, 931
tratamiento, prevención, y control, 932
Piperazinas, 835
Pirazinamida (PZA), 212
Pirazioisoquinolinas, 835-836
Pirógenos endógenos, 140
L-pirrolidonil arilamidasa (PYR), 247
Piruvato, fermentación, 28f
Pitiosis insidiosa, 807-808
diagnóstico de laboratorio, 807
enfermedades clínicas, 807
epidemiología, 807
con invasión de paredes arteriales, 80 7f
morfología, 807
tratamiento, 807-808
Pitiriasis versicolor
diagnóstico de laboratorio, 746
enfermedades clínicas, 745
epidemiología, 745
morfología, 745
tratamiento, 746
Placa, 516
Plásmidos, 13,35
F,43
en intercambio de material genético, 40
pBR322,40f
Plasmodíumfakiparum, 864-865
diagnóstico de laboratorio, 865
enfermedades clínicas, 864-865
epidemiología, 864
fisiología y estructura, 864
formas anulares, 864f
gametocito maduro, 865f
tratamiento, prevención, y control, 865
Plasmodium malariae, 863-864
diagnóstico de laboratorio, 864
enfermedades clínicas, 864-865
epidemiología, 864
fisiología y estructura, 863-864
tratamiento, prevención, y control, 864
Plasmodium ovale
diagnóstico de laboratorio, 863
enfermedades clínicas, 863
epidemiología, 863
fisiología y estructura, 863
tratamiento, prevención, y control, 863
Plasmodium vivax, 861-863
ciclo vital, 862f
diagnóstico de laboratorio, 862-863
enfermedades clínicas, 862
epidemiología, 862
fisiología y estructura, 861-862
formas anulares y trofozoítos jóvenes, 862f
tratamiento, prevención, y control, 863
Plathelmintos, 78
Pleconaril, 503
Plerocercoide, 911
Pleurodinia, 585
PLFR. *Véase* Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción.
PLM. *Véase* Proteínas, latentes de membrana.
Pneumocystis jirovecí
en líquido de lavado broncoalveolar, 79 9f
tinción
deGiemsa, 73 8f
de plata, 73 8f
Poli rI:rC, 506
Poliartritis, 573
Polienos
como agentes antifúngicos con actividad sistémica, 719-726
mecanismos de resistencia frente, 728
Polimerasa
deADN, 505, 533,549
dependiente de ADN, 3 5
en replicación vírica, 57-58
de ARN dependiente
deADN, 31
de ARN, 59
Polimixinas, 208
Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (HPLFR)
análisis electroforético, 177-178
distinción de ADN, 178f
Poliomavirus
diagnóstico de laboratorio, 530
diseminación, 529f
enfermedades
causadas, 524t
clínicas, 530
epidemiología, 525f, 529-530
estructura y replicación, 528-529
patogenia, 529
propiedades especiales, 524t
proteínas, 528t
resúmenes clínicos, 530t
tratamiento, prevención, y control, 530
Poliomielitis, 161
abortiva, 584
incidencia en EE.UU., 583f
no paralítica, 584
paralítica, 584
Poliovirus
microfotografía electrónica, 580f
progresión, 584
como síndromes de enterovirus, 583-585
vacunación, 587
Polipéptidos, 208
Poliproteínas, 61
Polirribitol fosfato (PRP), 369
Polisacáridos
C, 253
capsular, 161
Porciones Fe, 110
componentes inmunitarios que interaccionan, 112
Porinas, 204
G, 17
Posición *appliqué,* 864
Positivo para Kaganawa, 341
Poxvirus, 565-571
enfermedades
asociadas, 568t
clínicas
molusco contagioso, 570
orf, 569-570
vacuna, 569-570
viruela, 568-569
del mono, 569-570
epidemiología, 567-568
estructura y replicación, 565-567
mecanismos patológicos, 568t
patogenia e inmunidad, 567
propiedades especiales, 566
PPD. *Véase* Derivados proteicos purificados.
Pracicuantel, exposición, 385f
Prevotella, desarrollo, 42 5f
Primasa, 35
Priones, 691-694
diagnóstico de laboratorio, 694
enfermedades clínicas, 694
epidemiología, 693-694
estructura y fisiología, 691-692
proliferación, 693f
tratamiento, prevención, y control, 694
Procápsides, 581
Procariotas, 2
diferencias, 11-12
elementos esenciales, 26t
frente a eucariotas, 11
intercambio de material genético, 39-40
principales características, 12f, 13t
Procercoide, 911
Pródromo, 491,496,497
Productos génicos
accesorios, 662
génicos precoces, 56
inmediatos, 544
Profilaxis, 830
Proglótides, 907
Proliferación intracelular, 200
Promastigotes, 871
Promotores, 31, 35
Propionibacterium, 419
enfermedades asociadas, 416f
tinción de Gram, 419f
Proteasa(s,) 826
alcalina, *de Pseudomonas,* 360
de VIH, 505

Proteína(s), 313
básica principal, 151
CD4, 126
activación, linfocitosT, 129
CD8, 126
linfocitosT, 132
C-reactivas, 140-141, 253
E1A, 535
E1B.535
en estafilococos, 223
F, 240
latentes de membrana (PLM), 554
M, 200, 239
tipo superficial, 240
Opa, 313
precoces, 542, 544, 637
inmediatas, 542
receptora de superficie de CD4, 660
Rmp, 313
S, 349
de *shock* térmico (HspB), 352
T, 239,528
tardías, 542,63 7
terminal, 533
de unión
amanosa, 118, 136
a penicilina (PBP), 19
vírica, 553
ejemplos, 55t
víricas
análisis, 518f
detección, 517-518
Proteinasas, extracelulares, 713-714
Proteosomas, 127
Proteus, 336
Protómeros, en virus con cápside, 51
Protoplastos, definición, 16
Prototecosis, 806-807
diagnóstico de laboratorio, 806
enfermedades clínicas, 806
epidemiología, 806
morfología, 806
tratamiento, 806-807
Prototheca wíckerhamii, 806f
Protozoos, 75-76
fisiología y replicación, 81
intestinales y urogenitales, 847-859
amebas, 847-850
ciliados, 853-854
cocidios, 854-858
flagelados, 850-853
microsporidios, 858-859
sangre y tejido, 861-876
Babesia, 866-867
con importancia médica, 862t
Leishmania, 870-873
Plasmodium, 861-866
Toxoplasma gondii, 867-869
tripanosomas, 872-876
Provirus, 661
PRP. *Véase* Polirribitol fosfato.
PrP^{c}, 691
PrP^{sc}y, 692t
PrP^{st}, 691
PrP^{c}y, 692t
Prueba(s)
de ADN de cadena ramificada, 180
de aglutinación microscópica (MAT), 441
deASLO, 247
anti-DNasaB, 247
CAMP, 250f
Elek, 282
HI, 519
no treponémicas, 431
de reaginina rápida plasmática (RRP), 431
treponémicas, 432
Pseudomonas
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 362
identificación, 362-363
enfermedades clínicas asociadas, 360-362
bacteriemia, 362
endocarditis, 362
infecciones
del aparato urinario, 361-362
cutáneas primarias, 360-361
pulmonares, 360
epidemiología, 360
factores de virulencia asociados, 359t
fisiología y estructura, 357
mecanismos de resistencia antibiótica, 363t
morfología de colonias, 363f
patogenia e inmunidad, 35 7-360
adhesinas, 358
cápsula de polisacárido, 358-359
elastasas, 360
endotoxina, 359
exoenzimas, 359-360
exotoxina, 359
fosfolipasa C, 360
piocianina, 359
proteasa alcalina, 360
ramnolípido, 360
resistencia a antibióticos, 360
quemadura infectada, 361f
resumen, 358
tinción de Gram, 358f, 361f
tratamiento, prevención, y control, 363
Psitacosis, 470
Puentes celulares, paso a través, 62
Pulga(s), 932f
diagnóstico, 932-933
enfermedades clínicas, 932
epidemiología, 932
fisiología y estructura, 932
larva, 932
PVH. *Véase* Papilomavirus humanos.
PYR. *Véase* L-pirrolidonil arilamidasa.
PZA. *Véase* Pirazinamida.

Queilitis herpética, 546
producida por herpes labial, 547f
Quelíceros, 921
Queratitis herpética, 547
Queratoconjuntivitis, producida por adenovirus, 538
Quilópodos, 79
ciempiés, 917-918
Ouimiocinas, 97, 98t, 138
Quimiotaxis, 138
Quimoatrayentes, 152
Quinolonas, 210-211
Ouinupristina-dalfopristina, 210
Quiste
hidatídico, 912
alveolar, 913
unilocular, 912

Radiación
ionizante, 89
ultravioleta, 89
Radicales libres, 834
Radioinmunoanálisis (RÍA), 188
Ramnolípidos, de *Pseudomonas,* 360
Reacción(es)
en cadena
de la polimerasa (PCR), 179, 518, 527
diagnóstico de parasitosis basado, 845t
en tiempo real, 518-519
de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI), 180,518
inmunopatológicas, frente a parasitosis, 826t
mixta frente a linfocitos, 151
Reactivos de fase aguda, 140t
Receptor(es)
decitocinas, 126
deIL-2(IL-2R), 125
de intimina traslocado (Tir), 328
de linfocitos T(TCR), 106, 124, 125
unión de superantígenos, 198f
de reconocimiento de patrones, tipo *toll,* 105
tipotolí(TLR), 121, 122t, 123, 137
víricos, ejemplos, 55t
Recombinación, 63
de ADN en bacterias, 44
Recurrencia, de VHS, 545
Región
catalítica, 280
de traslocación, 280
de unión a receptores, 280
Regulación
postranscripción, 38
de traducción, 38
transcripcional, 37-38
Reiter, síndrome, 468
Relación guanina/citosina, 8
Reorganización, 63
Reovirus, 627-635
características especiales, 628t
enfermedad humana y, 62 8t
estructura, 627-628
del núcleo vírico, 630f
funciones de productos génicos, 629t
genomas de ARN, 60
microfotografías crioelectrónicas, 628
replicación, 628-630
Repetición terminal larga (LTR), 659
Replicones, en intercambio de material genético, 40
Represor de toxina diftérica (DTxR), 281
Rescate de marcadores, 63
Reservónos, 500
Resfriado común, 588, 591
porVSR, 607
Resiquimod, 506
Resistencia heterogénea, 235
Resolución, 496
Respiración
aerobia, 29
anaerobia, 29
Respuesta(s)
antibacteriana, 136-143
activación, 136-138
específica de antígeno, 141-142
evasión bacteriana, 143
inducida por citocinas, 140-141
inmunopatogenias bacterianas y, 142-143
migración de leucocitos, 138
quimiotaxis, 138
respuestas celulares innatas y, 139-140
resumen, 13 7t
antitumorales, 151
antivíricas, 143-146
defensas
innatas, 144
del organismo anfitrión, 143-144

Respuesta(s) *(cont.)*
interferón, 144-146
resumen, 147t
autoinmunitarias, 154
de barrera, 97, 135
del cuerpo humano, 13 7f
natural, 496
de hipersensibilidad, 151-154,155f
características, 154t
complejo inmunitario clásico de tipo III, 496
tipo
I, 152, 153f
II, 152,153f
III, 152, 153f
IV, 153, 154f
inmunitaria
activadores, 97
frente a agentes infecciosos, 135-138
antivíricas, 143-146
autoinmunitaria, 154
barreras, 135
inmunidad específica de antígenos y, 146-147
inmunodeficiencía y, 155-158
inmunopatogenia y, 151-154
inmunopatologías víricas, 148-150
respuestas
antibacterianas, 135-143
específicas de antígenos, 156-157
frente a alfavirus, 641-642
antitumoral, 151
células, 97, 99t-100t, 100, 121-133
dendríticas, 121-122
linfocitos
NK, 123-124
T, 124-125
deficiencias, 155t
elusión
por parásitos, 151f
por virus, 149t
evolución temporal, 116
exposición a virus
primaria, 147-148
secundaria, 148
frente a
flavivirus, 641-642
hongos, 150
parásitos, 150-151
humoral, 109-119
inespecífica, 136t
inmunogenética, 113-114
inmunógenos, antígenos, y epítopos, 109-110
imnunoglobulinas, 110-113
sistema del complemento, 117-119
inicio y expansión, 142f
interferencia o elusión, por microorganismos, 827t
rechazo
de aloinjerto, 151
tisular, 151
respuesta de rechazo inverso, 151
ruta de linfocitos T cooperadores, 712
TH2, 713
innatas, 97
protectoras del organismo anfitrión, 97-107
defensas microbianas frente, 199t
estimuladores, 506
mecanismos de elusión, 198-201
microorganismos encapsulados, 199t
de rechazo inverso (RI), 151
sistémicas, 193
TH1, 6, 11,130
TH2.131
Retinitis, 560
Retrovirus
características especiales, 658t
clasificación, 657-658
distinción morfológica, 658
endógenos, 673
estructura, 658-659
genómica, 660f
genes, 660t
microfotografías electrónicas, 659
oncogenia, 671t
replicación, 61, 659-660
Rey 662
Rex, 662
Rhabdovírus. Véase también Virus, de la rabia.
características especiales, 620t
diagnóstico de laboratorio, 623
enfermedades clínicas, 621-622
epidemiología, 621
fisiología, estructura, y replicación, 619
microfotografías electrónicas, 620f
patogenia e inmunidad, 620-621
replicación, 60f
tratamiento y profilaxis, 620-621
Rhinosporidium seeberí, esporangio maduro, 808f
Rhízopus
esporangio y rizoides, 794f
en tejido, 794f
tinción de plata, 738f
Rhodotorula, infecciones causadas, 790
RÍA. *Véase* Radioinmunoanálisis.
Ribavirina, 505, 509, 607
Ribosoma bacteriano, 13
Ribotipado, 8
Ribozimas, 687
Rickettsia typhi
diagnóstico de labotatorio, 454
enfermedades clínicas asociadas, 454
epidemiología, 454
tratamiento, prevención y control, 454
Rickettsia prowazekii
diagnóstico de laboratorio, 454
enfermedades clínicas, 453-454
epidemiología, 453
resumen, 453t
tratamiento, prevención, y control, 454
Rickettsia rickettsii
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 452
diagnóstico molecular, 452
microscópico, 452
serológico, 452
enfermedades clínicas asociadas, 451
epidemiología, 451
patogenia e inmunidad, 451
resumen, 45 If
tratamiento, prevención, y control, 452-453
Rickettsias
enfermedad humana asociada, 450t
epidemiología, 450f
evolución clínica de la enfermedad causada, 452t
fisiología y estructura, 449-450
tinción de Giménez, 450f
Rifabutina, 211
Rifampina, 211
Rimantadina, 504, 510, 616
Rinitis, en sarampión, 601
Rinosporidiosis, 808-809
diagnóstico de laboratorio, 809
enfermedades clínicas, 809
epidemiología, 809
morfología, 808
tratamiento, 809
Rinovirus
enfermedades clínicas, 588-489
epidemiología, 588
estructura, 581f
laboratorio, 589
patogenia e inmunidad, 588
tratamiento, prevención, y control, 589
Ritonavir, 505, 510
Ritter, enfermedad, 229
Rizoides, 71
Rodococos, 292-293
tinción de Gram, 293f
Romana, signo, 933
Roséola, 562
Rotavirus, 627
diagnóstico de laboratorio, 633
enfermedades clínicas, 632-633
epidemiología, 632
estructura del núcleo vírico, 630f
funciones de productos génicos, 62 9t
mecanismos patológicos, 632t
microfotografía electrónica, 630f
patogenia e inmunidad, 631-632
replicación, 630f
resumen clínico, 632t
tratamiento, prevención, y control, 633
Rubéola, 597
Runyon, clasificación, 298

Saccharomonospora, 294
Saccharopolyspora, 294
Salmonella
enfermedades clínicas asociadas, 332
epidemiología, 330-331
patogenia e inmunidad, 330
resumen, 331t
Salmonella typhi, tinción de Gram, 324f
Sangre
cribado, 703t
diagnóstico de enfermedad bacteriana, 213-216
virus transmitidos a través, 702t
Saprobios, 67
Saquinavir, 505, 510
Sarampión
alemán, 645
rinitis, 601
Sarcocystis, 855
tratamiento, prevención, y control, 869
Sarcomastigofora, 76
Sarna, noruega, 924
SARS. *Véase* Síndrome, respiratorio agudo grave.
Scedosporium apiospermum, en preparación de azul de lactofenol, 79 6f
Schístosoma haematobium
diagnóstico de laboratorio, 905
enfermedades clínicas, 905
epidemiología, 905
fisiología y estructura, 905
huevo, 903f
tratamiento, prevención, y control, 905
Schístosoma japonicum, 904-905
diagnóstico de laboratorio, 904
enfermedades clínicas, 904
epidemiología, 904
fisiología y estructura, 904
huevo, 903f
tratamiento, prevención, y control, 904
Schístosoma mansoni, 903-904
diagnóstico de laboratorio, 904
enfermedades clínicas, 903-904

epidemiología, 903
fisiología y estructura, 903
huevo, 903f
tratamiento, prevención, y control, 904
Schüffner, puntos, 861
Selección, 63
Señales coestimuladoras, 129
Separador celular activado por fluorescencia (FACS), 185
Septada, 68
Septicemia, 143, 326-327, 332
por bacterias gramnegativas, 196
continua, 213
intermitente, 213
producida por clostridios, 406
Seroconversión, 189, 519
Serología, 188-189
vírica
limitaciones, 520
métodos de análisis, 519-520
Serotipado, definición, 7
Serovariantes, 464
Serratia, 336-337
Sesquiterpenos, 834
Seudohifas, 67
de *C. tropicalís,* 78 lf
Seudópodos, 847
Seudotipos, 63
Shigella
enfermedades clínicas asociadas, 333
epidemiología, 333
patogenia, 332-333
resumen, 333t
Shwartzman, reacción, 17
SIDA. *Véase* Síndrome, de inmunodeficiencia adquirida.
Sífilis, 427
congénita, 430
endémica, 443
exantema diseminado, 429f
primaria, 429-430
pruebas serológicas, 43 lt
secundaria, 430
terciaria, 430
Simbiontes, 67
Sincitios, 56, 62,494
sarampión y, 515f
Síndrome
de fatiga crónica, 704
de Gerstman-Straüssler-Scheinter (GSS), 693
halzún, 918
de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 657. *Véase también* VIH.
demencia relacionada, 669
enfermedades indicadoras, 668t
estadísticas, en EE.UU., 666f
de la piel escaldada estafilocócica (SPEE), 225,229
respiratorio agudo grave (SRAS), 591
de *shock*
del dengue (SSD), 644
estreptocócico, 244
tóxico (SST), 230-231
Sinergia, 727
Síntesis
de ácidos nucleicos, 30-31
inhibición, 210-211
de ARN, como objetivo de fármacos antivíricos, 504-505
de proteínas
inhibición, 198f, 208-210, 833
aminoglucósidos, 208-209
clindamicinas, 210
cloranfenicol, 210
estreptograminas, 211
macrólidos, 210
oxazolidinones, 210
tetraciclina, 209-210
vírica, 61
Síntomas, 193
sistémicos seudogripales, 496, 699
Sinusitis, 255-256
asociada a *Haemophilus,* 371
Sistema(s)
fagocítico mononuclear, 104-105
inmunitario, órganos, 103f
nervioso central, infecciones, 701-702
de secreción de tipo III de enterobacterias, 325
Sitio(s), 31-32
de adhesión, 17
clonación múltiple, 45
P, 31-32
Solfanilamida, 1
Sondas
de ácidos nucleicos, de micobacterias, 307
de ADN, 178
moleculares, 527
genéticas, 178-180
SPEE. *Véase* Síndrome, de la piel escaldada estafilocócica.
Spes. *Véase* Exotoxinas pirógenas estreptocócicas.
Spirochaetales, con relevancia médica, 42 8t
SPI. *Véase* Islas, de patogenicidad, de *Salmonella.*
Sporothrix schenckü, fase
levaduriforme, 75 7f
micelial, 75 7f
SPR. *Véase* Vacuna, del sarampión, parotiditis y rubéola.
Spumavirinae, 657
SSD. *Véase* Síndrome, de *shock,* del dengue.
SST. *Véase* Síndrome, de *shock,* tóxico.
Staphylococcus aureus
enfermedades clínicas, 228-233
evolución, 43f
factores de virulencia, 224t
resistente a vancomicina, 44-45
resumen, 227t
tinción de Gram, 222f
Staphylococcus epidermidis
endocarditis provocada, 233
infecciones
del aparato urinario asociadas, 233
de catéteres y derivaciones causadas, 233
de prótesis articulares producidas, 233
STEUalpha, 717
Stenotrophomonas maltophilia, 364
Stevens-Johnson, síndrome, 445
Streptobaclllus, 399-400
tinción de Gram, 400f
Streptococcus agalactiae
diagnóstico de laboratorio, 249-250
cultivo, 249
detección de antígenos, 249
identificación, 250
pruebas basadas en ácidos nucleicos, 249-250
enfermedades clínicas, 248-249
epidemiología, 248-249
fisiología y estructura, 247
patogenia e inmunidad, 248
tratamiento, prevención, y control, 250
Streptococcus pneumoniae
cápsula, 254
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 256
detección de antígenos, 256
identificación, 256
microscópico, 256
enfermedades clínicas asociadas
bacteriemia, 254-255
meningitis, 254-255
neumonía, 254
sinusitis y otitis media, 254-255
epidemiología, 253-254
factores de virulencia, 254t
fisiología y estructura, 252-253
incidencia estacional, 2 5 5f
patogeniae inmunidad, 252-253
colonización y migración, 252-253
destrucción tisular, 253
supervivencia en fagocitos, 253
tinción de Gram, 252f
tratamiento, prevención, y control, 256-257
Streptococcus pyogenes
diagnóstico de laboratorio, 246-247
cultivo, 246
detección de antígenos, 246
identificación, 246-247
microscópico, 246
enfermedades clínicas, 243-245
no supurativas, 244-245
epidemiología, 242
factores de virulencia, 24 lt
fisiología y estructura, 2 3 7-240
cápsula, 240
componentes de superficie celular, 240
hidratos de carbono específicos de grupo, 239
proteínas específicas de tipo, 239-240
patogenia e inmunidad, 240-242
desoxirribonucleasas, 242
estreptocinasas, 242
estreptolisinas, 241-242
exotoxinas pirógenas, 241
peptidasa C5a, 242
resumen, 239
supurativas, 243-244
tinción de Gram, 238f
tratamiento, prevención, y control, 246
Streptomyces, 294
Strongyloides stercoralls, 885-887
diagnóstico de laboratorio, 886-887
enfermedades clínicas, 886
epidemiología, 886
fisiología y estructura, 885-886
larvas, 88 7f
tratamiento, prevención, y control, 887
Sulfonamidas, 211
Superóxido dismutasa, 352
SV40. *Véase* Virus, simio 40.

Tábano(s), 930
del ciervo, 930
Taenia saginata, 909-910
ciclo vital, 91 Of
diagnóstico de laboratorio, 910
enfermedades clínicas, 910
epidemiología, 909-910
fisiología y estructura, 909
tratamiento, prevención y control, 910
Taenia solium, 907-908
ciclo vital, 908f
diagnóstico de laboratorio, 907-908



Taenía solium (cont.)
enfermedades clínicas, 907
epidemiología, 907
fisiología y estructura, 907
huevos, 908
TAL. *Véase* Transcritos asociados a latencia.
Tax, 495, 662
TCA. *Véase* Ciclo del ácido tricarboxílico.
TCD. *Véase* Dosis de cultivo tisular.
TCR. *Véase* Receptor, de linfocitos T.
Técnicas
de inmunodifusión, en diagnóstico serológico, 183-184
inmunológicas, 18 4t
de precipitación
antígenos analizados mediante, 185f
en diagnóstico serológico, 183-184
Tejido(s)
diagnóstico de enfermedad bacteriana, 217
diana, infección vírica, 491-492
linfoide
asociado a mucosas (MALT), 103
en diferenciación de células hematopoyéticas, 101
en bazo, 104f
en placas de Peyer, 104f
Teleomorfos, 69
Tenia(s)
del cerebro, 908
cestodo enano, 914
del ganado vacuno, 908
del pescado, 910
en semillas de calabaza, 915-916
Terapia de sustitución génica, 573
Terbinafina, 726
Tetanoespasmina, 407
Tetanolisina, 406
Tétanos, 401
cefálico. 408
espasmos faciales, 408f
generalizado, 408
localizado, 408
neonatal, 408
en niños, 408f
Tetraciclinas, 209-210
Tetrahidropirimidinas, 834
Thermoactinomyces, 294
Tiempo de duplicación, 3 3
Tifus
endémico, 454
epidémico, 453
de la maleza, 454
transmitido por piojos, 453
Tigmotropismo, 716
Timidín-cinasa, 549
Timo, en diferenciación de células hematopoyéticas, 101
Timpanocentesis, 217
Tinción(es)
acidorresistente, 18, 174
método
de auramina-rodamina, 174
de Kinyoun, 174
de Ziehl-Neelsen, 174
en diagnóstico de micosis, 734-738
diferencial
Gram, 174
hematoxilina hierro, 174
tricromo, 174
Wright-Giemsa, 174
fluorescente, 174
anticuerpo, 174
blanco calcoflúor, 174
naranja de acridina, 174
de Gram, 11
morfología, 14f
Tinta china, 172
Tilla
de la barba, 75 3f
del cuero cabelludo, 753f
negra
diagnóstico de laboratorio, 74 7
enfermedades clínicas, 746-747
epidemiología, 746
máculas, 7471'
morfología, 746
tratamiento, 747
Tir. *Véase* Receptor, de intimina traslocado.
Título, 189, 517
TLR. *Véase* Receptores, tipo *toll.*
Tobramicina, 209
Togavirus
características únicas, 63 8t
epidemiología, 643
genoma de flavivirus y, 640f
mecanismos patológicos, 641t
replicación, 640f
Topoisomerasas, 36
Tos ferina
distribución por edades, 380f
incidencia, 379f
toxina, 377
Tos en sarampión, 601
Toxicidad
diferencial, 829
por oxígeno, protección frente, en bacterias gramnegativas, 423
Toxina(s), 825
a, 402
p, 402
£,402
L,402
A-B.197
como acción patógena bacteriana, 196
bacterias gramnegativas y, 423
del cólera, 340-341
dermonecrótica, 378
diftérica, 377
del edema (TxEd), 265
estafllocócicas, 224-226
a, 224-225
(3, 225
5,225
enterotoxinas, 225-226
exfoliativas, 225
7,225
letal (TxLe), 265
necróticas, 2 70
propiedades, 199t
Shiga, 332-333
zonnula occludens, 341
Toxina-1 del síndrome de *shock* tóxico (TSST-1), 226
Toxocara canis, 882-883
enfermedades clínicas, 882
epidemiología, 882
fisiología y estructura, 882
tratamiento, prevención, y control, 883
Toxocara catí, 882-883
diagnóstico de laboratorio, 882-883
enfermedades clínicas, 882
epidemiología, 882
fisiología y estructura, 882-883
tratamiento, prevención, y control, 883
Toxocariosis, 882
Toxoide, 161
Toxoinfección alimentaria, estafllocócica, 229
Toxoplasma gondii, 867-869
ciclo vital, 86 7f
diagnóstico de laboratorio, 868-869
enfermedades clínicas, 868
epidemiología, 867-868
fisiología y estructura, 867
quiste, 868f
tratamiento, prevención y control, 869
Tracoma, 464, 465, 467
Traducción, biosíntesis, 31-32
Transactivador El A, 534
Transaldolasas, 30
Transcetolasas, 30
Transcripción
en biosíntesis, 31
deoperones, 36f
Transcriptasas inversas, 505, 681
Transcritos asociados a latencia (TAL), 544
Transducción, 42
en intercambio de genes, 44
Transferencia
entre células, 41-42
de material genético, mecanismos, 42f
puntual, 179, 518
Transformación
de ADN en bacterias, 42
e inmortalización víricas, mecanismos, 49 5f
Transglucosilasas, 19
Transmisión
nervio-músculo, 198f
vertical, 62
de virus, 499-500
Transpeptidación, 19, 32
Transportadores con *cassette,* de unión a ATP, 729
Transposones, 41f
en intercambio de genes, 40-41
Transversión, 38
Traqueobronquiolitis, 360, 445
Trasplante
tisular, rechazo, 151
tratamiento inmunosupresor, 155
virus que se diseminan a través, 703
Trastornos hematológicos, infecciones víricas y, 702
Tratamiento(s)
antiinflamatorios, 155
antirretrovírico, de alta actividad, 670
supresor, 830
Trematodo(s), 897-905
duela hepática china, 899
esquistosomas, 902-905
Fasciola hepática, 898-899
Fascíolopus buski, 897-898
hepático de oveja, 899
con importancia médica, 898t
Opisthorchis sinensís, 899-900
Paragonímus westermaní, 900-902
pulmonar, 900
sanguíneo oriental, 904
Treponema
chancros primarios, 42 8f
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 431
microscópico, 430-431
serología, 431-432
enfermedades clínicas asociadas, sífilis
congénita, 430
primaria, 429-430
secundaria, 430
terciaria, 430

epidemiología, 428-429
en estudio de microscopia de campo oscuro, 43 lf
fisiología y estructura, 42 7
patogenia e inmunidad, 427-428
fase
primaria, 427
secundaria, 428
tardía, 428
en prueba de anticuerpos fluorescentes directos, 43 lf
resumen, 429f
tipos, 432-433
tratamiento, prevención, y curación, 432
Trichinella spiralis, 887-888
ciclo vital, 88 7f
diagnóstico de laboratorio, 888
enfermedades clínicas, 888
epidemiología, 887-888
fisiología y estructura, 887
larvas, 888f
tratamiento, prevención, y control de 888
Tríchomonas vagínalís, 852-853
ciclo vital, 853f
diagnóstico de laboratorio, 852
enfermedades clínicas, 852
epidemiología, 852
fisiología y estructura, 852
tratamiento, prevención, y control, 853
trofozoíto, 853f
Trichophyton mentagrophytes, 751f
Trichophyton rubrum, 751f, 753f
Trichophyton tonsurans, 75 lf
Tríchosporon
hifas y artroconidias, 74 *71*
infecciones causadas, 790
Trichuriasis, 883
Tríchuris trkhíura, 883-884
ciclo vital, 88 3f
diagnóstico de laboratorio, 884
enfermedades clínicas, 883
epidemiología, 883
fisiología y estructura, 883
huevo, 883f
tratamiento, prevención, y control, 884
Triclosan, 91
Tricotecenos, 815
Trifluorotimidina, 505, 509
Trimetoprim, 211
Tripanosomas, 872-876
ciclo vital, 873f
enfermedad humana y, 873t
Tripanosomiosis africana, 873
Tripomastigoto, 873
Tromantadina, 504
Tropheryma whípplü, 294
Tropismo, 491
tisular, 55, 553, 824
Trypanosoma brucei gambiense, 8 73-8 74
diagnóstico de laboratorio, 8 74
enfermedades clínicas, 874
epidemiología, 874
fase de tripomastigoto, 8 74f
fisiología y estructura, 873
tratamiento, prevención, y control, 874
Trypanosoma brucei rhodesiense, 874-875
diagnóstico de laboratorio, 875
enfermedades clínicas, 874-875
epidemiología, 874
fisiología y estructura, 8 74
tratamiento, prevención, y control, 875
Trypanosoma cruzi, 875-876
diagnóstico de laboratorio, 876
enfermedades clínicas, 876
epidemiología, 876
estadio de amastigoto, 875f
fisiología y estructura, 875-876
tratamiento, prevención, y control, 876
TSST-1. *Véase* Toxina-l, del síndrome de *shock* tóxico.
Tsukamurella, 293
Tuberculosis, pulmonar, 301
Tubo digestivo
microflora, 84-85
microorganismos frecuentes, 85t
Tularemia, 386
oculoglandular, 388f
pulmonar, 388f
Tumores, 128
benignos de cabeza y cuello, 526-527
TxEd. *Véase* Toxina, del edema.
TxLe. *Véase* Toxina, letal.
Tzanck, preparación, 548

Ubiquitina, 127
Ulceras, indoloras, 430
Unión, como diana de fármacos antivíricos, 503
Ureaplasma
diagnóstico de laboratorio
cultivo, 445-446
diagnóstico molecular, 446
microscópico, 445
serológico, 446
enfermedades clínicas asociadas, 445
epidemiología, 444-445
fisiología y estructura, 443
patogenia e inmunidad, 443-444
propiedades, 444t
tratamiento, prevención, y control, 446-447
Ureasa, producción, 713
Uretritis, 316
no gonocócica, 445

Vacuna
de la poliomielitis
atenuada oral (VPO), 587
inactivada(VPI), 587
respuesta de anticuerpos séricos y secretores frente, 588f
del sarampión, parotiditis y rubéola (HSPR), 163,603,648
como síndrome poxvírico, 569-570
Vacunación, 159, 829
ADN, 165
bacteriana, 162t
desarrollo, 166t
DPT, 283
inactiva, 160-162
indicaciones futuras, 163-165
MMR, 163, 603, 648
poliovirus, 587
problemas derivados de utilización, 166t
subunidades, 161, 164
peptídicas, 165
VHA, 678
VHB, 685
VIH, 670-671
vírica, 164
virus híbrido, 163
viva, 162-163
atenuada, 553
Vaginosis, bacteriana, 419
Valaciclovir, 507-508, 549
Valganciclovir, 508, 561
Van Leeuwenhoek, Antón, 1
Vancomicina, 207
Variación antigénica, 200, 460, 614
Varióla, 565
VB. *Véase* Virus, de la enfermedad de Borna.
VCA. *Véase* Antígeno, de cápside vírica.
VDRL. *Véase Veneral Visease Research Laboratory.*
VEB. *Véase* Virus, de Epstein-Barr.
Vectores, 500
de clonaje, 44
cósmidos, 44
de expresión, 44, 567f
pasivos, 499
víricos, en tratamiento, 64
Veneral Dísease Research Laboratory (VDRL), 431
Verruga(s), 397, 523
anogenitales, 527
con venas trombosadas, 52 6f
VHA. *Véase* Virus, de hepatitis, A.
VHB. *Véase* Virus, de hepatitis, B.
VHC. *Véase* Virus, de hepatitis, C.
VHD. *Véase* Virus, de hepatitis, D.
VHE. *Véase* Virus, de hepatitis, E.
VHG. *Véase* Virus, de hepatitis, G.
VHS. *Véase* Virus herpes simple.
Vial reforzado, 518
Vías respiratorias
diagnóstico de enfermedad bacteriana, 216-217
enfermedad producida
por adenovirus, 537-538
por virus paragripales, 603
iniécción(es), 533
por bacterias gramnegativas anaerobias, 424
mortal, 606
víricas, 697-699
microflora, 84
superiores, enfermedad, 445
Vibrio
diagnóstico de laboratorio, 343-344
cultivo, 344
microscópico, 343-344
enfermedades clínicas asociadas, 342-343
epidemiología, 342
especies, 340t
factores de virulencia, 341f, 342t
fisiología y estructura, 339-340
patogenia e inmunidad, 340-342
resumen, 340t
clínico, 342t
tratamiento, prevención, y control, 334
Vibrio cholerae, enfermedades asociadas, 342-343
Vibrio parahaemolyticus, enfermedades asociadas, 343
Vibrio vulnificus, enfermedades asociadas, 343
Vif, 662
VIH
análisis por electrotransferencia de Western deantígenos, 521
ciclo vital. 66lf
ciados, 665-666
corte transversal, 659
diagnóstico de laboratorio
genómico, 669
inmunológico, 669
serológico, 669
distribución global acumulada, 666f
enfermedades clínicas, 667-669

VIH *(cont.)*
epidemiología, 665-667
distribución geográfica, 665-666
poblaciones de alto riesgo, 666-667
transmisión, 666
evolución temporal, 664
mecanismos patológicos, 663t
métodos de elusión del sistema inmunitario, 664t
patogemia e inmunidad, 663-665
demencia, 669
infecciones oportunistas, 668-669
linfadenopatía, 668
neoplasias malignas, 669
tratamiento(s)
antivíricos, 66 7t
prevención, y control, 670-671
control de infección, 670
cribado sanguíneo, 670
desarrollo de vacunas, 670-671
formación, 670
unión a célula diana, 661f
Viremia, 146
secundaria, 492
Virión
cápsides, 51
componentes, 48f
ensamblaje, 61-62
con envoltura, 591
estructura, 47-48
en forma de bala, con envoltura, 619
icosadeltahédricos, sin envoltura, 533
como objetivo de fármacos antivíricos, 503
propiedades, 49
de virus
deADN, 50t
deARN, 50t
Viropexia, 56
Viruela
diseminación, 567f
del mono, como síndrome de poxvirus, 569-570
niños aquejados, 569f
propiedades, que posibilitaron la exterminación, 568t
rickettsial, 453
como síndrome de poxvirus, 568-569
Virus
adenoasociados, 573
ADN
familias, 48t
propiedades, 59t
viriones, 49f
ARN
familias, 49f
propiedades, 60t
viriones, 50t
atenuados, 162, 163
BK, 530
cápside, 51-53
desnuda, 50f
clasificación, 47
definición, 1-2
del dengue, 644
Ébola, 623
microfotografía electrónica, 624
efectos citopatológicos, 517t
elusión de respuesta inmunitaria por parte, 148
de encefalitis de California
distribución, 654f
genomas y proteínas, 652f
transmisión, 653f
de la enfermedad de Borna (VB), 625
diagnóstico de laboratorio, 625
enfermedad producida, 625
epidemiología, 625
estructura y replicación, 625
patogenia, 625
tratamiento, 625
con o sin envoltura, 52, 496, 499
deEpstein-Barr(VEB), 553-558
diagnóstico de laboratorio, 557
enfermedades clínicas, 556-557
enfermedad
crónica, 557
linfoproliferativa inducida, 557
leucoplasia de células vellosas, 557
mononucleosis, 556-557
epidemiología, 556
estructura y replicación, 553-554
evolución clínica de infección, 556f
marcadores, 554t
mecanismos patológicos, 554t
patogenia e inmunidad, 554-555
perfil serológico, 558t
progresión, 555f
tratamiento, prevención, y control, 558
etapas de la síntesis de macromoléculas, 5 7f
estructura, 51t
genética, 63-64
Hendra, 597, 608
de hepatitis
A(VHA), 161
características, 676t
diagnóstico de laboratorio, 678
diseminación, en el interior del cuerpo, 677f
enfermedades clínicas, 678
epidemiología, 677
estructura, 675, 676f
evolución temporal, 678f
patogenia, 677
replicación, 677
tratamiento, prevención, y control, 678
vacuna, 678
B(VHB), 675,678-685
ADN, ARN, ARNm y proteínas, 680f
antígeno de superficie, 679f
determinantes, 68 lf
diagnóstico de laboratorio, 684
diseminación, en cuerpo, 682f
enfermedades clínicas, 683-684
epidemiología, 682-683, 686t
estructura, 679
grupos de alto riesgo, 683t
marcadores serológicas, 685t
patogenia e inmunidad, 681-682
prevalencia mundial, 682f
replicación, 680-681
carcinoma hepatocelularprimario, 684
infección
aguda, 683-684
crónica, 684
síntomas, 68 3f
tratamiento, prevención, y control, 684-685
vacuna, 685
C (VHC), 675, 685-686, 685-687
desenlaces, 687f
diagnóstico de laboratorio, 687
enfermedades clínicas, 686
epidemiología, 686
estructura y replicación, 686
patogenia, 686
tratamiento, prevención, y control, 687
características comparativas, 676f
D(VHD), 675, 687-689
diagnóstico de laboratorio, 688
enfermedades clínicas, 688
epidemiología, 686t, 688
estructura y replicación, 687-688
patogenia, 688
tratamiento, prevención, y control, 688-689
delta, 687f,688f
E (VHE), 689
epidemiología, 677t
fulminante, 687
G(VHG), 675,685-687, 687
herpes
características especiales, 542t
estructura, 541
genomas, 543f
humano 6 (HHV6)
enfermedades clínicas, 562
patogenia e inmunidad, 562
humano 7 (HHV7)
enfermedades clínicas, 562
patogenia e inmunidad, 562
humano 8 (HHV8), enfermedades clínicas, 562-563
microfotografía electrónica y estructura general, 543f
propiedades distintivas, 542t
replicación, 541-542
resúmenes clínicos, 563t
simple (VHS)
desencadenantes de recurrencia, 545t
diagnóstico de laboratorio
aislamiento del virus, 549
muestra clínica, 548-549
serológico, 549
epidemiología, 545-546
estructura, 543-544
localización por inmunofluorescencia, 186
mecanismos patológicos, 544f
meningitis, 548
patogenia e inmunidad, 544-545
replicación, 58f, 544
síndromes
clínicos, 546-547
patológicos, 545f
tratamiento, prevención, y control, 549-550
tratamiento aprobado por la FDA estadounidense, 549t
infeccioso defectuoso de ciclo único (DISC), 164
JC, 529, 530
Junin, 654
deLassa, 654
resumen clínico, 655
como síndrome de adenavirus, 655-656
latentes, 536
lentos, 498,691-694
características patógenas, 692f
diagnóstico de laboratorio, 694
enfermedades clínicas, 694
epidemiología, 693-694
estructura y fisiología, 691-692
tratamiento, prevención, y control, 694
de leucemia
aguda, 671
de linfocitos T
del adulto, 702
en el ser humano (HTLV-1), 495
diagnóstico de laboratorio, 672
enfermedades clínicas, 672

epidemiología, 672
patogeniaeinmunidad, 671-672
transcripción y traducción, 662
tratamiento, prevención, y control. 672
sarcoma, 671
Machupo, 654
deMarburg, 623
del Nilo occidental, 644
Nipah, 597, 608
de Norwalk, respuesta a la ingestión, 59 5f
oncógenos, en citopatología vírica, 495-496
como parásitos intracelulares obligados, 47
pleomorfos, con envoltura, 654-655
propiedades, 48f
de la rabia, 161,619. *Véase también Rhabdovlrus.*
cuerpos de Negri causados, 515f, 623
distribución en animales, 622f
enfermedades clínicas, 622t
epidemiología, 62 lt
hidrofobia, 622
mecanismos patológicos, 620
progresión, 622t
secuencia de acontecimientos en infección por virus, 620f
replicación, 53-64
ADN, 57-59
ARN, 59-61
de ciclo único, 54f
deltavirus, 61
esquema general, 54f
etapas, 54t
fase
precoz, 54
tardía, 54
herpes simple, 58
liberación, 62
orígenes, 57-58
penetración, 55-56
pérdida de envoltura, 5 6
período
de eclipse, 54
delatencia, 54-55
pícornavirus, 59
reconocimiento de células diana, 5 5
reiniciación y, 62-63
retrovirus, 61
síntesis de macromoléculas, 56-57
de la rubéola, 637, 645-648
diagnóstico de laboratorio, 647-648
diseminación, 645f
enfermedades clínicas, 646-647
epidemiología, 646
evolución temporal, 646f
exantema asociado, 64 7f
infección congénita, 646, 647t
morbilidad debida, 647t
patogenia e inmunidad, 645-646
respuesta inmunitaria frente, 646
tratamiento, prevención, y control, 648
del sarampión, 597, 598-603
atípico. 602
consecuencias clínicas, 60 lt
diagnóstico de laboratorio, 602
enfermedades clínicas, 601-602
epidemiología, 600-601
evolución temporal, 600f
exantema asociado, 602f
formación de sincitios, 515f
mecanismos
de diseminación, 600f
patológicos, 600t
patogenia e inmunidad, 599-600
proteínas codificadas por el virus, 599
tratamiento, prevención, y control, 603
seudogripal, 597
diagnóstico de laboratorio, 604
enfermedades clínicas, 604
epidemiología, 603-604, 604t
mecanismos patológicos, 603
patogenia e inmunidad, 603
tratamiento, prevención, y control, 604
simio 40 (SV40), 523
genoma, 529f
sincitial respiratorio (VSR), 597
consecuencias clínicas, 607
diagnóstico de laboratorio, 607
enfermedades clínicas, 607
epidemiología, 606
mecanismos patológicos, 606t
patogenia e inmunidad, 606
tratamiento, prevención, y control, 607
síntesis de proteínas, 61
sistemas de propagación, 516
tamaños bacterianos y, 50f
transmitidos a través de la sangre, 702t
de la vaccinia
estructura, 566f
replicación, 566f
como síndrome de poxvirus, 569
como vector de expresión, 567f
de la varicela zóster (VVZ), 550-553
diagnóstico de laboratorio
aislamiento del virus, 552
citológico, 552
serológico, 552
enfermedades clínicas, 551-552
epidemiología, 551
estructura y replicación, 550
evolución temporal, 551f
exantema característico, 552
mecanismos patológicos, 550t
patogenia e inmunidad, 550-551
tratamiento, prevención, y control, 553
Voriconazol, 724-725
VPI. *Véase* Vacuna, de la poliomielitis, inactivada.
VPO. *Véase* Vacuna, de la poliomielitis, atenuada oral.
Vpr, 663
Vpu, 663
VVZ. *Véase* Virus, de la varicela zóster,
VZIg. *Véase* Inmunoglobulina, frente a la varicela zóster.

Waksman, Selman, 1
Weil, enfermedad, 439
Weil-Felix, prueba, 452
Whipple, enfermedad, 294
Winterbottom, signo, 875
Wuchereriabancrofii, 888-890
ciclo vital, 889f
diagnóstico de laboratorio, 889-890
enfermedades clínicas, 889
epidemiología, 889
fisiología y estructura, 888-889
microfilaria, 889f
tratamiento, prevención, y control, 890

Xenodiagnóstico, de parasitosis, 846

Yérsinía
enfermedades clínicas asociadas, 335
epidemiología, 334-335
patogenia, 334
resumen, 334t
Yodo, 12, 172

Zanamivir, 505, 511, 610, 616
Ziehl-Neelsen, método, 306
Zoonosis, 500, 565, 613, 637, 703t, 866